

UNIVERSITE D'AMIENS FACULTE MIXTE

DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1975

N° 32

" A PROPOS DE 75 CAS D'ANESTHESIE GENERALE PROLONGEE

PAR LE CT 1341 (ALPATESINE®) "

(Débit constant assuré par canule veineuse à double lumière
et perfuseur électrique - Recherche d'une dose d'entretien).

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 1975

par

Jean-François MUIR

Interne des Hôpitaux d'AMIENS

né le 5 décembre 1949 à St-AUBIN LES ELBEUF (76)

Président du Jury

: Monsieur le Professeur J. QUICHAUD

Juges

: Monsieur le Professeur G. DESMET

: Monsieur le Professeur P. LEVI-VALENSI

: Monsieur le Professeur A. MILHAUD

UNIVERSITE D'AMIENS FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1975

N°

" A PROPOS DE 75 CAS D'ANESTHESIE GENERALE PROLONGEE
PAR LE CT 1341 (ALFATESINE°) "

(Débit constant assuré par canule veineuse à double lumière
et perfuseur électrique - Recherche d'une dose d'entretien).

T H E S E

P O U R L E D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 1975

par

Jean-François MUIR

Interne des Hôpitaux d'AMIENS

né le 5 décembre 1949 à St-AUBIN LES ELBEUF (76)

Président du Jury	: Monsieur le Professeur J. QUICHAUD
Juges	: Monsieur le Professeur G. DESMET
	: Monsieur le Professeur P. LEVI-VALENSI
	: Monsieur le Professeur A. MILHAUD



EN SOUVENIR DE MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M.M. A. GUEROULT, en
témoignage de ma très vive reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean QUICHAUD
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

Vous avez bien voulu accepter le sujet de cette

Thèse et nous faire l'honneur de la présider.

Vous nous avez fait découvrir et aimer la pathologie
médicale par la clarté et la précision de votre
enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond
respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur G. DESMET
Professeur sans Chaire de Biochimie
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger
ce travail, qui sans vous eût été incomplet.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de
nos remerciements sincères, et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur P. LEVI-VALENSI
Professeur sans Chaire de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez accueilli dans votre service,
étudiant hospitalier, puis interne.

Vous nous avez confié nos premières responsabilités
cliniques et thérapeutiques.

Votre présence nous honore.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans
ce Jury et vous prions de croire en notre profonde
reconnaissance.

Monsieur le Professeur A. MILHAUD
Maître de Conférences Agrégé d'Anesthésie-Réanimation
Médecin des Hôpitaux
Chef du Département d'Anesthésie Réanimation

Après nous avoir accueilli dans votre service, vous nous
avez fait l'honneur de nous confier le sujet de ce travail
que vous avez guidé dès le premier jour, avec la rigueur
scientifique que chacun vous connaît.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Docteur
P.R. DORE
Stomatologiste des Hôpitaux

Vous nous avez accueilli dans votre service
avec bienveillance.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier
vos malades.

Veillez croire en l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Michel OSSART

Maître de Conférences d'Anesthésiologie

Médecin des Hôpitaux

Les conseils qu'il nous a donnés au cours de ce
travail nous ont été précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères
remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean TCHAOUSSOFF

Assistant de Faculté

Assistant des Hôpitaux

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de nos remerciements pour l'aide active qu'il
nous a généreusement donnée tout au long de
ce travail.

A Monsieur le Docteur LOCQUET

Avec nos remerciements pour son chaleureux
accueil et l'aide précieuse qu'il nous a accordée.

A Mademoiselle M. ROBBE

A Monsieur le Docteur G. BOUDIN

Internes des Hôpitaux,

qui ont bien voulu nous confier leurs
malades.

Qu'ils soient remerciés de leur amical
et patient concours.

A Madame SEBERT

A Monsieur J.-L. BOITIEUX,

en témoignage d'admiration pour la grande
compétence avec laquelle ils ont bien voulu
s'associer à notre travail.

En témoignage de ma grande reconnaissance, car sans eux
ce travail n'eût point vu le jour :

Le Personnel du Laboratoire d'Hormonologie du C.H.U. d'AMIENS

Le Personnel du Service de Stomatologie-O.R.L.

Le Personnel du Laboratoire d'Electroencéphalographie

Mes collègues Infirmières et Infirmiers aide-anesthésistes

qui ont bien voulu m'accorder leur aide dans la réalisation pratique
de ce travail.

Nous remercions Monsieur le Docteur J. THOMAS,
responsable du Département de Recherche Clinique et
Pharmacologique des Laboratoires GLAXO, pour l'aide
qu'il a bien voulu nous donner au cours de ce travail.

INTRODUCTION

- HISTORIQUE

- BUTS DU TRAVAIL

INTRODUCTION

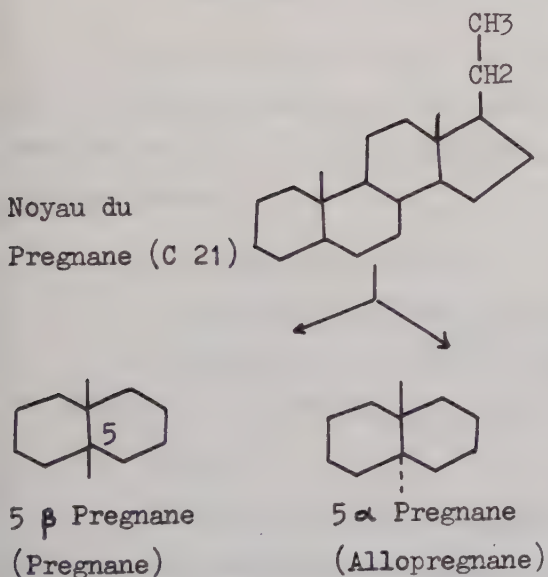
I - HISTORIQUE (110)

C'est en 1941 que Hans SELYE (105 - 106 - 107), étudiant les stéroïdes hormonaux découvre les propriétés narcotiques de certains d'entre-eux, lorsqu'ils sont injectés au rat par voie intrapéritonéale : ainsi l'acétate de désoxycorticostérone, la progestérone, l'androstérone et la testostérone sont les précurseurs des dérivés stéroïdiens synthétiques utilisés de nos jours.

SELYE précise la même année le mode biliaire de leur élimination à la suite d'une série de travaux effectués sur rats hépatectomisés.

En 1942, poursuivant ses recherches (105), il isole le composé le plus puissant sur le plan narcotique, le Prénanedione, de surcroît dénué de tout effet hormonal, et ce contrairement aux autres dérivés stéroïdiens, sans pour autant qu'il existe de parallèle entre le pouvoir narcotique et hormonal de ceux-ci.

Le Prénanedione, tout comme les substances que nous allons étudier, dérive du noyau Prénane dont voici le schéma de structure.



STRUCTURE	NOM
	17 Ethyl etiocholane 3 20 dione Prenanedione
	21 Hydroxyprenanedione sodium succinate Hydroxydione

SELYE établit que ce pouvoir narcotique repose sur :

- la présence d'atomes d'oxygène aux extrémités de la molécule
- et la rareté des doubles liaisons dans les cycles A. et B. du Prénanedione.

En 1947, GORDON et ELLIOTT (1) démontrent la baisse de la consommation cérébrale d'oxygène créée par ces mêmes stéroïdes narcotiques.

MERRYMAN (1) confirme par ailleurs la même année la somnolence observée en clinique humaine par l'administration de Progestérone.

Ce n'est cependant que plus tard, en 1955 sous l'impulsion de P'AN, LAUBACH et Coll. (85 - 67) que les pharmacologistes isolent l'hydroxydione, structuralement très proche du Prénanediolone, dont il ne diffère que par la greffe en C 21 d'un radical succinate de sodium à la place d'un atome d'hydrogène.

On obtient ainsi l'hémisuccinate sodique de 21 hydroxy-prénanediolone, commercialisé sous le nom de VIADRIL^o.

Ce dérivé est introduit en clinique humaine toujours en 1955 par MURPHY et coll. aux U.S.A. (82), LERMAN en Grande-Bretagne (113 - 71), LABORIT et HUGUENARD en France (1) ; il connaît des fortunes diverses, l'enthousiasme initial se voyant rapidement tempéré par des effets secondaires gênants à type en particulier de thrombophlébite aux points de ponction veineuse.

En 1961, ROBERTSON et WYNN confrontés aux risques veineux que fait courir l'hydroxydione, même administré en perfusion (54) énoncent les trois caractéristiques de l'anesthésique stéroïdien idéal :

- hydrosolubilité
- innocuité vis à vis de l'endothélium veineux
- brièveté du délai d'action.

Ils évoquent à la même époque l'hypothèse d'un pouvoir anesthésique développé par les catabolites de l'hydroxydione, en particulier les composés porteurs d'un groupement hydroxyle à chaque extrémité de la molécule (en C 3 et C 21), ces dérivés étant tous hydrosolubles.

Dès lors, on pouvait :

- expliquer la latence d'action de l'hydroxydione,
- explorer la lignée des dérivés stéroïdiens structuralement proches du VIADRIL^o et porteurs d'un groupement OH en C3, ce qui fut réalisé par GLAXO.

Ainsi :

En 1965, COCKER (37) synthétise plusieurs composés en greffant autour du noyau pregnane des radicaux esters en C3 ou C 21, d'où il apparaît :

- que les alcools libres sont plus puissants narcotiques que les esters
- mais aussi qu'aucun n'est hydrosoluble.

ATKINSON et Coll. isolent en 1965 le 3 alpha OH 5 bêta prénanediolone, mais ce produit sera récusé chez l'homme en raison des effets adverses qu'il comporte, des paresthésies intenses apparaissant au réveil.

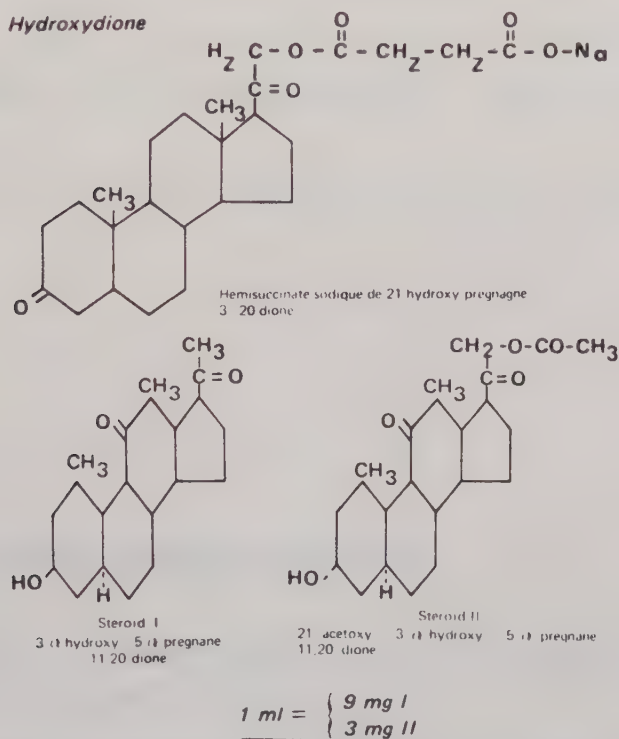
De fait, il faudra attendre 1971, soit respectivement 15 ans après l'hydroxydione et 30 ans après les travaux précurseurs de SELYE pour que DAVIS et PEARSE (39)

- attribuent au groupement 3 alpha OH libre de la molécule :

- . la possibilité d'une induction rapide
- . et son pouvoir narcotique,

- constatent la diminution du pouvoir narcotique en cas de tentative de solubilisation du composé avec des produits stéroïdiens estérifiés.

CHILD et Coll. vont alors isoler le GR 2/234 (32) ou 5 alpha pregnane 11 - 20 dione ou alphaxalone (s'écrit indifféremment alphaxalone ou alfaxalone).



Formule chimique des anesthésiques stéroïdiens.

- Anesthésique puissant
- D'induction rapide
- Non irritant pour les veines
- Mais insoluble dans l'eau (6 - 7).

Un artifice technique permet bientôt l'utilisation de ce dérivé :

- solubilisation à 20 % dans le CREMOPHOR E.L. (huile de ricin polyoxyéthylée)
- et resolubilisation par adjonction de GR 2/1574 ou 21 Acétoxy - 3 alpha OH - 5 alpha pregnane 11 - 20 dione, ou acétate d'alphadolone réalisant le CT 1341 commercialisé sous le nom d'Alfatésine par les Laboratoires GLAXO.

Cette firme a pris ainsi le relais des Laboratoires PFIZER^o en s'intéressant aux anesthésiques stéroïdiens, après s'être illustrée dans la recherche pharmaceutique par la mise au point de la première vitamine fabriquée industriellement (Vitamine D) et ensuite la production de la Pénicilline, ainsi que, plus récemment la découverte et l'exploitation de la Céphaloridine.

On mesure alors le chemin parcouru depuis 1908, date à laquelle GLAXO (adaptation du grec Galactos) n'était que la petite succursale en Grande-Bretagne d'une entreprise néozélandaise spécialisée dans la fabrication du lait en poudre.

Le CT 1341 est utilisé en clinique humaine pour la première fois en 1971 par CAMPBELL et Coll. (27).

II - BUTS

1 - Caractéristiques générales du CT 1341

Le CT 1341 est un narcohypnotique pur, de durée brève et d'induction immédiate. Il peut être administré (60 - 32)

- . soit en injection unique pour des actes chirurgicaux brefs
- . soit en starter d'induction pour des anesthésies de longue durée
- . ou en administration prolongée, sous forme
 - de ré-injection intraveineuse à la seringue
 - de perfusion diluée
 - ou concentrée, administrée par seringue électrique.

2 - Objectifs

Nous nous sommes proposés d'administrer ce composé dans des cas d'anesthésie prolongée par la technique du débit constant (75), celui-ci étant assuré par :

- une canule veineuse à double lumière,
- et un perfuseur électrique permettant d'en contrôler rigoureusement à tout instant le rythme d'administration.

Il s'agissait alors de préciser avec cette technique

- la dose d'entretien assurant une anesthésie prolongée
- et l'éventuelle toxicité du CT 1341 ainsi administré.

P H A R M A C O L O G I E D U C T 1341

- PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES

-PHARMACODYNAMIE

- . Absorption cinétique
- . Métabolisme - excrétion
- . Effets sur les différents appareils

- ASSOCIATION - SYNERGIE - COMPATIBILITE

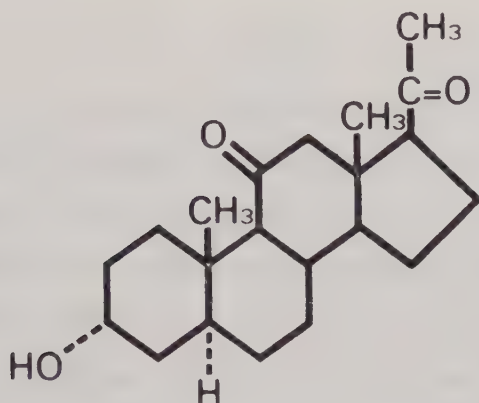
- TOXICITE

P H A R M A C O L O G I E D U C T 1341

I - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (60 - 110)

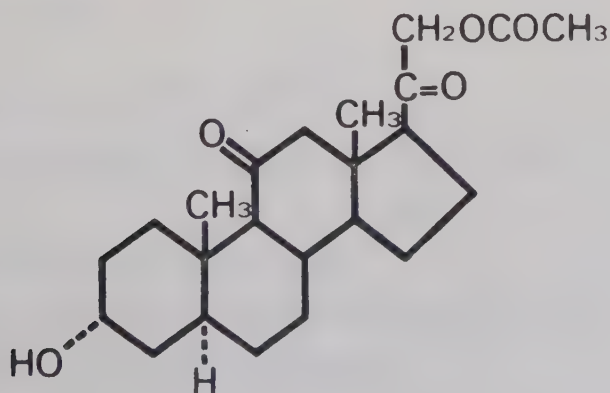
Deux produits dérivés du Prégnanedione composent le principe actif du CT 1341

- l'Alphaxalone ou 3 alpha hydroxy 5 alpha prégane - 11 - 20 dione ou GR 2/234, le plus actif.



ALPHAXALONE

- L'acétate d'Alphadolone ou 21 acétoxy 3 alpha hydroxy 5 alpha prégane - 11 - 20 dione ou GR 2/1574 dont le pouvoir narcotique représente 47 % de celui développé par le GR 2/234 (32).



ALPHADOLONE

Ces deux composés se présentent sous l'aspect d'une poudre cristalline blanchâtre pratiquement inodore, dont le point de fusion est de :

- 167 à 173° C pour l'alphaxalone
- 176 à 183° C pour l'alphadolone.

Le solvant utilisé est représenté par de l'huile de ricin polyoxyéthylée (CREMOPHOR E.L.) qui se compose :

- à 80 % - 85 % de triglycéride de l'acide ricinoléique,
- le reste étant une association de triglycérides d'acides gras autres (39 - 2 - 114).

On a au total 1 mole de triglycérides pour 40 moles d'oxyde d'éthylène.

Le CT 1341 est donc de l'alphaxalone en solution à 20 % avec du Crémophor, l'alphadolone augmentant fortement la solubilité de l'alphaxalone dans ce solvant.

Il se présente sous la forme d'une solution claire, isotonique, de pH neutre, se mélangeant sans inconvénient aux produits couramment utilisés en anesthésie (curares, analgésiques, neuroleptiques).

Il peut en outre être dilué dans toutes les solutions isotoniques.

Son conditionnement est présenté en ampoules de 5 ml d'un liquide légèrement trouble et visqueux au contact, composé dans les proportions suivantes (60 - 88 - 32) :

- Stéroïdes 60 mg (12 mg/ml) dont :
 - . 45 mg (9 mg/ml) d'alphaxalone
 - . 15 mg (3 mg/ml) d'alphadolone
- Crémophor E.L. 20 %
- Na Cl 0,25 %
- H₂O QSP 100 %.

Le dosage peut donc être exprimé :

- soit en ml de solution par Kg de poids, comme dans la plupart des travaux antérieurs,
- soit en mg de stéroïdes par Kg.

Dans notre travail, étant donné les faibles doses utilisées pour l'entretien, nous avons exprimé les résultats en $\mu\text{l/Kg/mm}$.

II - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

A - Absorption - Cinétique

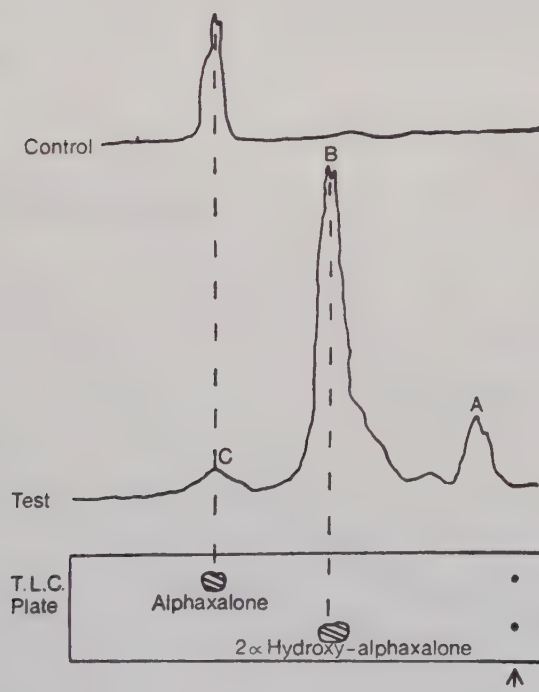
1 - Etudes expérimentales

Les recherches autoradiographiques de CARD et Coll. (29) effectuées chez le rat ont permis d'entrevoir le devenir complexe et aujourd'hui non encore totalement élucidé du CT 1341.

En 1 minute, l'alphaxalone marqué au ^{14}C atteint le cerveau où il se fixe sans zone d'élection particulière.

Dans cette même minute, il se fixe aussi en grandes quantités au niveau du cortex rénal : la jonction cortico-médullaire rénale, puis médullaire est atteinte en 10 minutes.

Enfin la plus haute concentration relevée apparaît dans le foie, 3 minutes après l'injection ; puis, au delà de cette troisième minute, dans les voies biliaires et le duodénum.



Radiochromatogramme des extraits biliaires de rats ayant reçu du CT 1341 par voie intraveineuse.

Le caecum sera intéressé une heure environ après l'injection. Après une heure toute la radioactivité a pratiquement disparu ; quelques traces subsistent au niveau du foie, des glandes préputiales et des testicules. Il n'y a pas de redistribution vers le tissu adipeux (29).

Ce mode de distribution apparaît donc superposable à celui des autres stéroïdes.

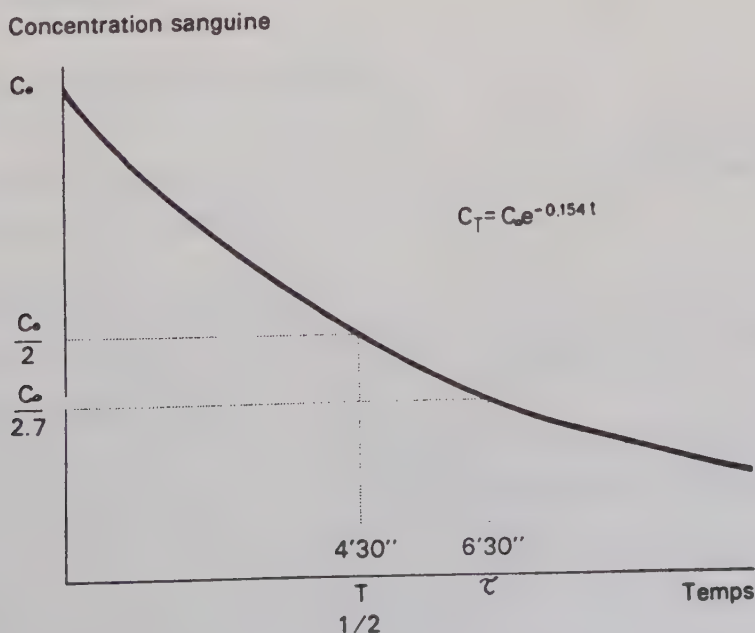
En effet :

- la progestérone et le prégnanediolone sont concentrés au niveau du foie et des reins, atteignant l'encéphale et sont excrétés par voie biliaire et urinaire (APPELGREEN 3),

- le Cortisol et la Cortisone, bien qu'apparemment exclus du système nerveux central, sont distribués et excrétés de la même manière (63).

Par ailleurs, la liposolubilité de l'alphaxalone et de l'alphadolone explique probablement la précoce apparition de l'isotope au niveau de la substance blanche cérébrale. Cependant, les deux stéroïdes semblent être rapidement déplacés des lipides composant cette substance blanche. Leur précoce élimination est effectuée selon un mode biliaire et rénal.

Bien que la voie principale apparaisse hépatique (80), les résultats autoradiographiques portant sur le rein font penser que l'excrétion rénale s'effectue indépendamment de la précédente.



Pharmacocinétique de l'Alfatésine, si l'épuration du sang est complète au cours de la traversée hépatique.

2 - Données quantitatives

Il ressort des études animales (32) que (chez le rat) :

- la demi-vie de l'alphaxalone marqué (14 C) est de 7 minutes environ
- 70 % de la radioactivité est retrouvée au niveau des voies biliaires dans les trois heures suivant son administration
- dans les 5 jours suivants :
 - . 60 à 70 % de celle-ci apparaît dans les faeces
 - . 20 à 30 % dans les urines.

Ce délai de 5 jours est en faveur de l'existence d'un cycle entérohépatique de l'alphaxalone (62 - 108).

Chez l'homme, par des techniques similaires et plus récemment (109) on a pu confirmer la rapide disparition de la radioactivité plasmatique (demi-vie inférieure à 1 minute), tandis que :

- . en 10 minutes elle apparaît dans la bile
- . et en 30 minutes dans les urines.

80 % de la radioactivité administrée apparaît dans les urines au cours des 5 jours suivant l'injection de l'alphaxalone marquée.

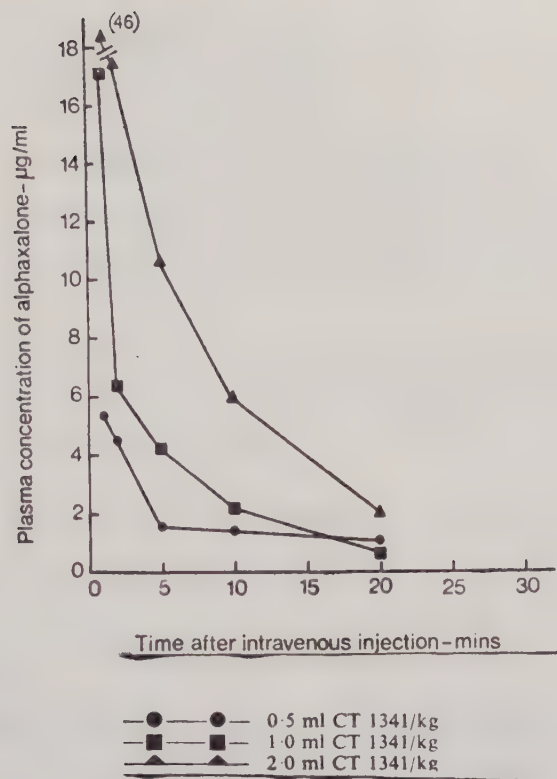
Il est donc possible de conclure, chez l'homme à une rapide captation hépatique avec conjugaison de l'alphaxalone, qui est ensuite éliminée dans les urines.

B - Métabolisme et Excrétion (32 - 34)

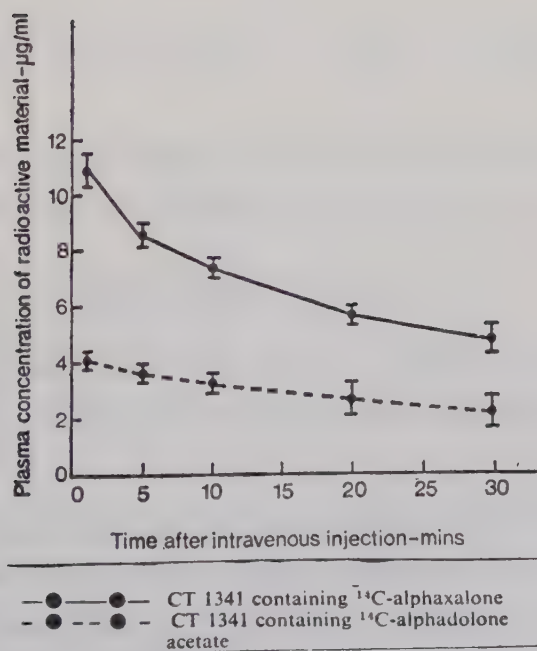
1 - Etude du métabolisme du CT 1341

Elle présente plusieurs difficultés qui furent rencontrées lors des premières recherches effectuées sur le rat GUNN :

- sa formule à deux composants
- la nature stéroïde du principe actif, qui implique un démarquage malaisé par rapport aux stéroïdes physiologiques
- la fugacité de son passage plasmatique : après un pic initial contemporain de l'injection, on remarque une chute rapide de la concentration plasmatique.



Concentration plasmatique en alphaxalone
après administration intraveineuse de CT 1341



Degrés de radioactivité plasmatique après
administration de 1 ml de CT 1341/Kg

L'Alphaxalone est liée pour 20 à 40 % à une protéine porteuse dont les études immuno-électrophorétiques et autoradiographiques (52 - 27) ont précisé la nature :

- principalement l'albumine et une bêtapoprotéine,
- accessoirement une large variété d'autres protéines, notamment les protéines de transport (haptoglobine transferrine) un facteur de complément et des immunoglobulines.

Plus qu'une liaison chimique véritable, il semble exister plutôt une liaison pôleaire, obéissant à des lois physiques entre l'alphaxalone molécule hydrophobe et le radical lipoïdique de la bêta lipoprotéine.

Cette liaison du stéroïde à sa protéine porteuse le rend inactif, d'où la notion de pool lié (17 - 18) conditionnant le métabolisme et l'excrétion de l'alphaxalone, l'équilibre entre les taux de stéroïde libre et lié amortissant les variations de la concentration plasmatique d'alphaxalone libre.

Ces deux stéroïdes, peu liés donc au niveau plasmatique sont alors rapidement éliminés (32) selon un mode d'excrétion encore mal élucidé.

2 - Excrétion

a - Chez le rat

Des études réalisées à l'alphaxalone marqué (32) au 14 C ont montré que l'élimination biliaire s'effectue :

- en majeure partie sous forme de dérivés conjugués (glycuronides) de 2 alpha hydroxyalphaxalone,
- et dans une faible proportion sous forme d'alphaxalone pure, ou de conjugués acides provenant de dérivés stéroïdiens non hydrolysés.

b - Chez l'homme (53 - 99 - 39)

L'étude des métabolites de la 14 C - 4 Progestérone montre qu'ils sont faiblement excrétés au niveau rénal, mais retrouvés par contre en fortes proportions dans les faeces.

Un métabolite possible de la Progestérone chez l'homme est le 3 alpha - hydroxy 5 bêta pregnane 20 one, très proche chimiquement de l'alphaxalone. Les métabolites de ce produit apparaissent chez l'homme pendant plusieurs jours après son administration intraveineuse (16) dans un pourcentage de 30 % et surtout sous forme de 5 bêta pregnane, 3 alpha - 20 alpha diol, surtout glycuro-conjugué.

3 - Au total, il semble donc que chez le rat la voie préférentielle de métabolisme d'élimination soit représentée par un mécanisme de glycuconjugaison du CT 1341 ou de ses métabolites, le composé initial provenant de l'alphaxalone et retrouvé dans la bile étant glycuronide de 2 alpha hydroxyalphaxalone. Cette voie, prouvée chez le rat n'a pas été montrée chez l'homme (10).

En outre, on peut déjà opposer à ce produit l'hydroxydione dont les métabolites éliminés glycuconjugués, possèdent des propriétés narcohypnotiques (60).

Pour le CT 1341, par contre, on sait d'ores et déjà que la glycuconjugaison élimine le produit, mais qu'il n'existe pas de métabolite intermédiaire donc de propriétés narcotiques.

- Effets sur les principaux appareils

1 - Système nerveux central (1 - 60 - 32 - 57 - 74)

a - étude chimique de la narcose obtenue

Le CT 1341 se classe parmi les anesthésiques injectables de type

- . narcohypnotique
- . d'action rapide
- . de durée brève
- . faiblement analgésique,

les trois derniers points formant les grandes caractéristiques du produit.

Induction

- Posologie :

- . d'un point de vue quantitatif, elle est variable selon les Auteurs.

Dans les premiers essais, on conseillait ainsi :

- * 0,1 à 0,15 ml/Kg (Campbell - 27)
- * 0,05 à 0,06 ml/Kg (Montgomery - 81)
- * 0,05 à 0,07 ml/Kg (Swerdlow - 111).

Actuellement la dose d'induction moyenne admise semble de 0,05 à 0,1 ml/Kg.

. Sur le plan qualitatif intervient la vitesse de l'injection dans l'apparition d'incidents à l'induction (112).

- Induction de la narcose elle-même

. l'action est rapide : contrairement à ce que l'on observe avec l'hydroxydione, la perte de conscience intervient pratiquement sans temps de latence. Pour une vitesse d'injection de 15 secondes à 0,1 ml/Kg, Campbell trouve une dispersion de 30 à 80 secondes (27). Ce temps de latence varie cependant le plus souvent de 15 à 45 secondes (32) avec un maximum de 20 à 30 secondes, c'est-à-dire le temps de circulation bras-cerveau, d'où l'effet quasi immédiat de l'injection (32 - 57).

L'administration du CT 1341 en perfusion provoque par contre une narcose d'apparition progressive et douce (22 - 20 - 55 - 92 - 31). Le temps de latence ne semble influencé ni par la dose d'induction, ni par la prémédication. Des cas exceptionnels de résistance ou de retard à l'endormissement ont été signalés cependant (42 - 21).

. Les Auteurs s'accordent au total à vanter le calme, de même que la sécurité de cette induction. VOURE'H fait état d'une série composée à 20 % de malades de plus de 70 ans et à 26 % de sujets à haut risque, série dans laquelle les inductions furent satisfaisantes pour 95 % des cas (60).

Narcose obtenue

- Données quantitatives

. La durée est fonction de la dose d'induction (32 - 57) jusqu'à une certaine limite (60) imposée par le métabolisme du produit, qui, nous l'avons vu en assure une élimination rapide. Par contre une augmentation de la dose initiale majeure inévitablement les manifestations secondaires que nous envisagerons plus loin, en particulier une éventuelle dépression ventilatoire.

Par exemple une dose de narcose de 0,07 ml/Kg assure une narcose de 10 minutes (60 - 111).

. En relai, la narcose peut être entretenue :

- soit par réinjections à la demande, égales à la moitié de la dose d'induction, toutes les 5 à 10 minutes, la durée de la narcose entretenue par la dose réinjectée étant sensiblement identique à celle produite par une dose égale administrée seule.

- soit par perfusion intraveineuse continue (2 - 4 ampoules de 5 ml dans un flacon de solution de glucose) à la dose de 0,125 ml/Kg/heure.

- Données qualitatives

. La narcose obtenue est en général calme et profonde.

Dans 10 % des cas (60) sont signalés des mouvements de faible amplitude à caractère transitoire au niveau des membres avec hypertonie qui seraient le fait d'une administration trop rapide.

Leur fréquence d'apparition augmente chez les sujets éthyliques (30 - Deleuze). Les autres manifestations notées sont oculaires, avec une mydriase bilatérale disparaissant 5 minutes après l'injection (60). Pendant 2 minutes en moyenne existe une conservation des réflexes cornéen et oculopalpebral.

. Autres composantes de la narcose :

- la myorésolution : le CT 1341 exerce une double action sur le tonus (57)

* à dose faible il déclenche une hypertonie avec tremblements et secousses musculaires touchant parfois les muscles respiratoires (78)

* à dose efficace le relâchement s'effectue et potentialise l'utilisation éventuelle de curares, sans en modifier la réversibilité (32 - 13). Ce relâchement prédomine au niveau : + de la nuque et des membres

+ des masseters, avec chute maxillaire qui rend nécessaire la luxation du maxillaire inférieur.

L'association à cette myorésolution d'une dépression initiale des réflexes pharyngo-laryngés (111) peut permettre une intubation sans curares (27). Le passage de la sonde semble le plus souvent réalisable mais le bucking est fréquent si l'on attend trop pour intuber (74).

Le relâchement musculaire incomplet comme il a été signalé plus haut, rend nécessaire l'adjonction de curares dans les cas où une myorésolution parfaite est demandée. A noter que la transmission musculaire ne semble pas affectée par le CT 1341 (57).

- l'analgésie : reconnue faible par tous les Auteurs (60 - 32 - 57), elle est de toute façon brève, nécessitant l'adjonction systématique au cours d'interventions algogènes d'un analgésique :

* soit gazeux (Jacquenoud - 60)

* soit injectable (du Cailar - 60)

Le niveau d'analgésie influe sur le niveau d'hypotonie musculaire.

Réveil

Sa rapidité d'apparition, ainsi que sa qualité constituent la grande caractéristique du CT 1341.

- Quantification

. D'après le test psychomoteur de NEUMAN, l'aptitude à la rue est recouvrée en moyenne 33 minutes après l'injection dans 82 % des cas (84 - 68).

. Swerdlow et Coll. avaient déjà remarqué cette caractéristique dès 1971 (111).

La durée est fonction de la dose d'induction, ainsi que du rythme et du volume des doses réinjectées.

L'effet cumulatif semble faible (12) car la durée de la narcose à la dixième dose égale une fois et demie celle de la première dose (1).

La qualité du réveil sous CT 1341 est le plus souvent remarquable :

. dès la fin du stade de narcose, on note successivement :

- * la réapparition des réflexes
- * l'ouverture des yeux
- * l'orientation et la réponse aux questions, rétablies en trois minutes
- * l'absence de queue d'anesthésie qui font du CT 1341 un produit de choix pour l'anesthésie ambulatoire (68 - 26 - 89).

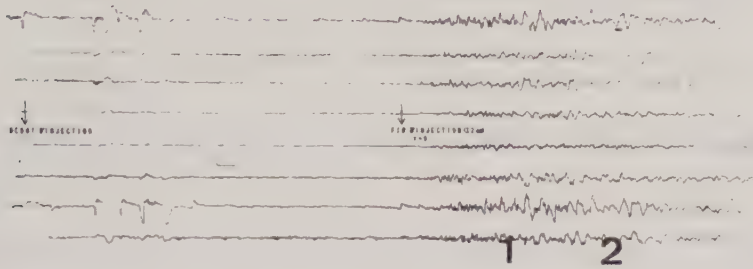
.il a cependant été noté :

- * quelques cas d'antanalgésie (60 - 4)
- * chez 1 % des sujets : crises de larmes, hypertonie, voire manifestations psychiques (désorientation temporo-spatiale, agitation psychomotrice, délire hallucinatoire) toujours transitoire (57).
- * dans 2,9 % des cas, un retard franc au réveil est noté, 2 cas de retard important du réveil notamment signalés par DELEUZE chez un obèse et par du CAILLAR chez un insuffisant hépatique.
- * en post-opératoire : l'amnésie est totale
 - l'hyperesthésie légère
 - l'hypertonie musculaire rare (1 %)
 - les vomissements et nausées exceptionnels (1,3 %).

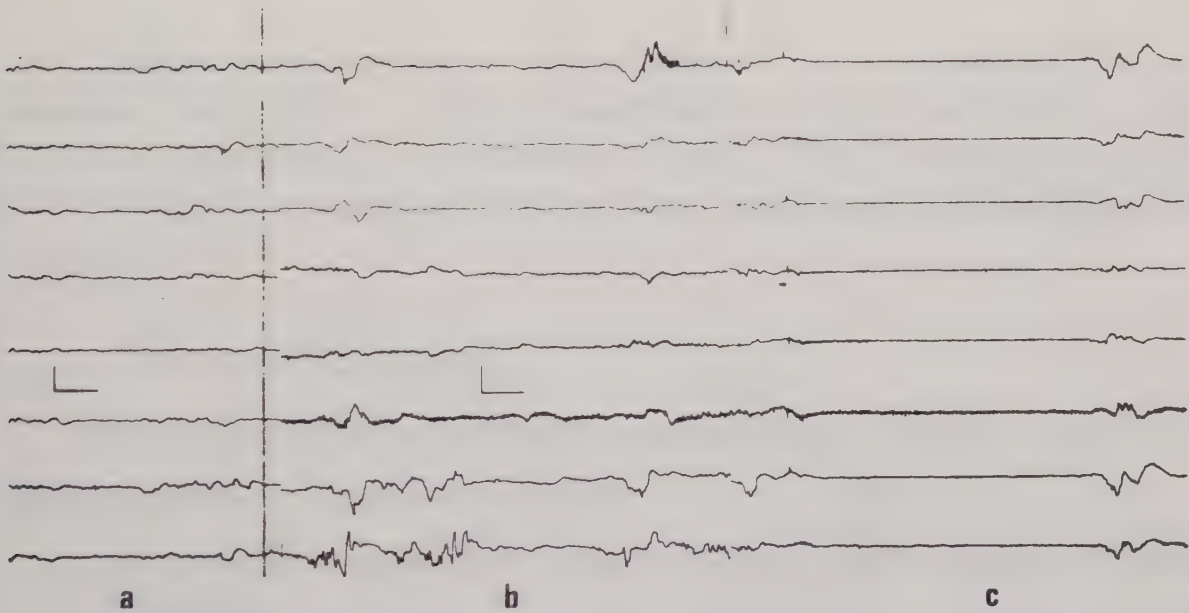
b - Etude électroencéphalographique (9)

Grâce aux travaux de SAVEGE (100) puis de BIMAR (9), il apparaît que le réveil clinique est constaté alors même que le tracé électroencéphalographique n'a pas évolué vers un tracé d'éveil (1 - 68), d'où le "paradoxe de la morphologie de l'électrogénèse cérébrale", dont on parle au sujet du CT 1341.

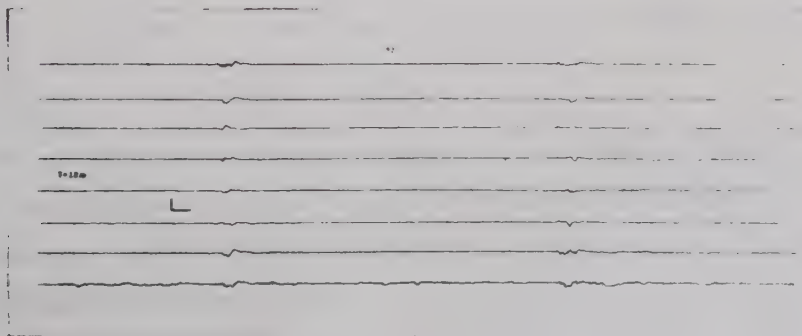
Modifications électro-encéphalographiques enregistrées



- E.E.G. après injection de 0,10 ml/kg d'Alfathésine.
 1 = stade 1 (14 secondes après le début de l'injection)
 2 = stade 2



- E.E.G. sous Alfathésine = stade 3
 3 sous-groupes (a, b, c) peuvent être décrits suivant l'importance des « burst suppressions ».



E.E.G. sous Alfathésine = stade 4.

Elles sont relativement proches de celles obtenues sous hydroxydione (100).

En moyenne en 20 secondes (68) on note, après un aplatissement du rythme de base :

- 1 - d'abord un mélange d'ondes delta et thêta amples et pointues survenant par bouffées,
- 2 - puis la disparition de ces bouffées au profit d'une activité delta ample mono et polymorphe,
- 3 - La suppression ensuite totale des bouffées de potentiel (burst suppression),
- 4 - une dépression de l'activité électrique allant jusqu'à l'aplatissement du tracé.

Enfin réapparition progressive des rythmes de réveil avec un aspect proche du tracé de repos.

L'état de burst suppression, qui est atteint à 0,1 ml/Kg dans 92 % des cas (100) ne correspond en fait qu'à un niveau d'anesthésie fort réduit, contemporain en particulier des mouvements des membres. Il est atteint rapidement et ne s'accompagne pas de l'habituel arrêt respiratoire rencontré avec les autres agents anesthésiques gazeux ou volatils (8 - 9 - 68 - 12).

- Etude neurophysiologique

Bien étudiée chez le chat (9 - 72) elle aboutit aux résultats suivants :

- les modifications de l'activité spontanée

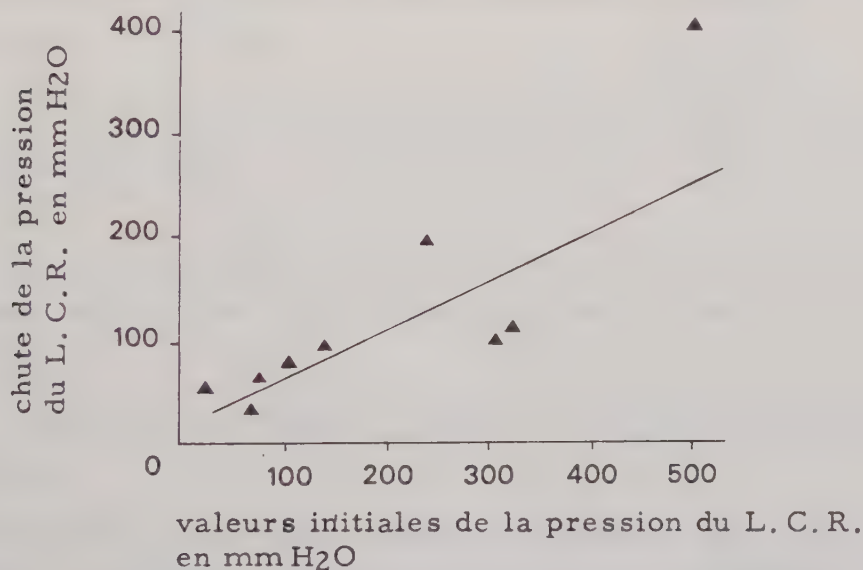
- . au niveau du néocortex sont proportionnelles en durée aux doses d'induction utilisées
- . dans les formations profondes, en particulier hippocampiques, très caractéristiques, sont proches en durée de celle de la narcose clinique,
- . le blocage du système réticulé activateur ascendant "éveillant" est égal en durée à la narcose clinique. Il s'effectue sans latence ni progression, selon la loi du tout ou rien, contrairement aux autres agents anesthésiques (11).

- l'étude des potentiels évoqués montre :

- . une sidération corticale précoce, à la 20ème seconde,
- . et un blocage réticulé des afférences nociceptives,
- . donc une différence par rapport à l'hydroxydione et au gamma OH, d'action corticale élective (60).

- les formations associatives sont peu modifiées par l'administration de CT 1341 (101).
Des études complémentaires chez le singe PAPIO-PAPIO (100) ont montré le pouvoir anticonvulsivant du CT 1341 vis à vis de l'épilepsie photosensible. En outre elles ont permis d'établir la nature périphérique musculaire des tremblements constatés à l'induction ou au réveil sous CT 1341 (68).
- il ressort de cette étude neurophysiologique que le CT 1341 se comporte comme un puissant narcohypnotique, faiblement protecteur et sans action sur les voies sensorielles, donc peu analgésique.

c - Effets du CT 1341 sur la pression intra-crânienne



Comparaison de la chute de la pression intracrânienne produite par Alfatésine et sa valeur initiale (9 sujets)

J.M. Turner et coll. - Brit.J.Anesth. (1973) 45, 168.

- On note une chute transitoire de la pression du liquide céphalo-rachidien (117). Le produit peut donc être utilisé dans les pneumoencéphalographies gazeuses (30 - DELEUZE).
- Conjointement, le débit sanguin cérébral chute et les résistances cérébro-vasculaires sont maximum une minute après l'injection (89).

Le CT 1341, apparaît ainsi comme un anesthésique de choix en neurochirurgie, d'induction et d'élimination rapides, conférant une narcose stable et bien tolérée (31).

d - Système nerveux végétatif

- Médiocre analgésique, le CT 1341 est aussi faiblement protecteur.
- Cette faible action protectrice neuro-végétative résulte de l'effet "filtre réticulaire" très bref que réalise l'effet bloquant du CT 1341 sur les afférences nociceptives au niveau de la formation réticulée (60 - 57).

2 - Effets respiratoires

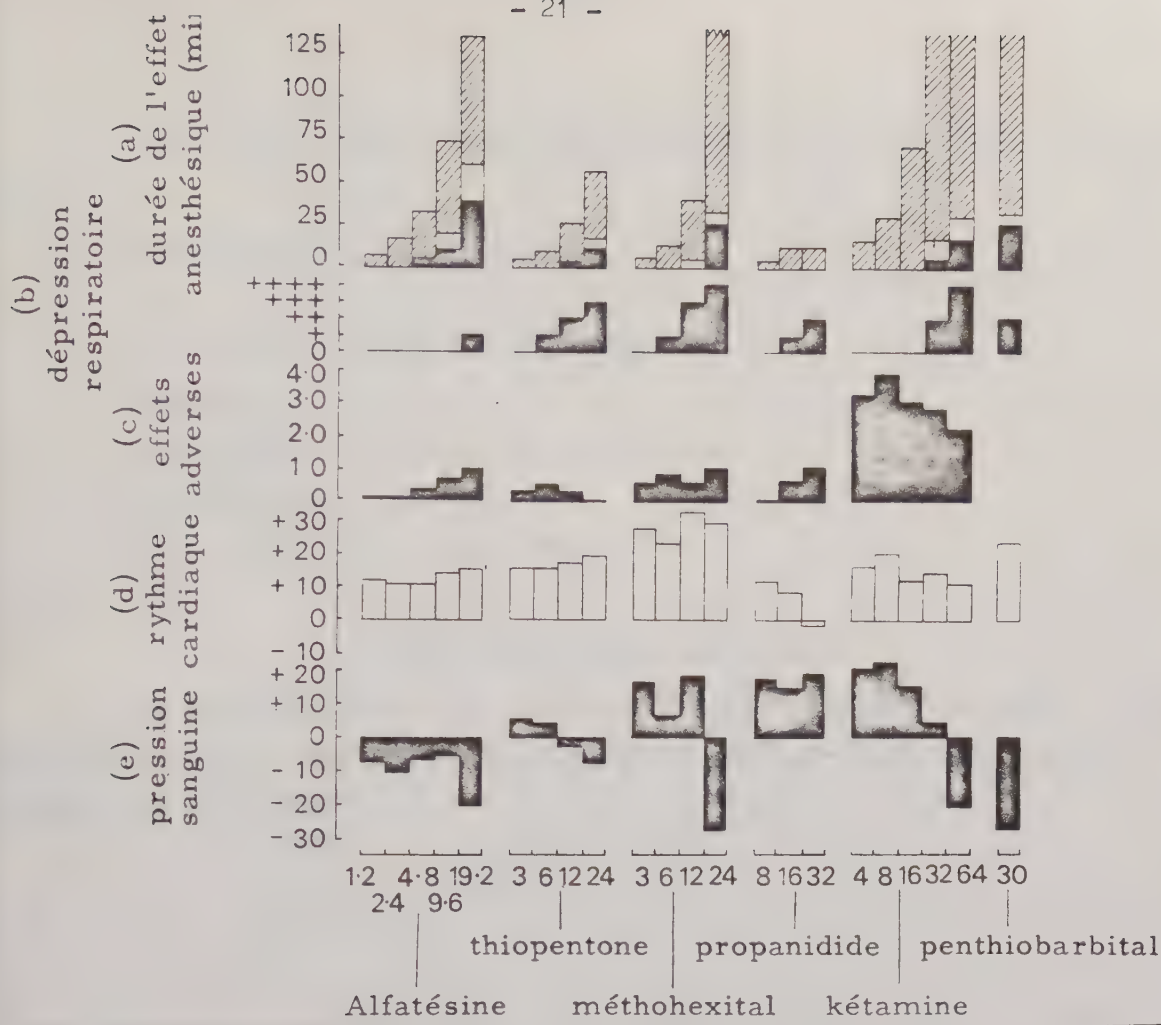
L'étude expérimentale réalisée chez le chat a permis d'observer l'apparition d'une hyperventilation brève, suivie d'une apnée (57) lorsque le CT 1341 est administré en intraveineux direct (60).

Certains Auteurs signalent, à la suite de l'hyperpnée de départ, l'instauration d'une respiration thoraco-abdominale transitoire débouchant ensuite sur une respiration spontanée stable.

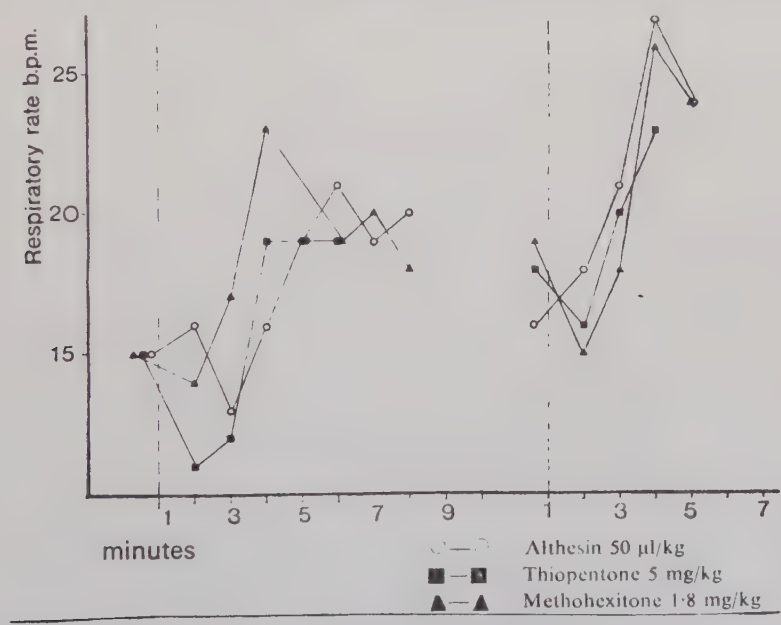
Le CT 1341, comme il a été énoncé précédemment, est le seul narcotique donnant une narcose profonde avec électroencéphalogramme plat chez des animaux en ventilation spontanée (9).

Par contre, la perfusion continue chez le lapin (13) ne modifie pas le rythme respiratoire.

Une étude comparative, menée avec les autres anesthésiques couramment utilisés (Thiopentone - Propanidid - Kétamine) montre la nette réduction du pouvoir dépresseur sous CT 1341 (32).



Comparaison des effets anesthésiques, respiratoires, cardiovasculaires, et des réactions aderses des différents agents anesthésiques intraveineux.



"Modifications de la fréquence respiratoire après une injection de CT 1341, Thiopentone et Methothexitone et après une deuxième dose administrée 11 minutes après".

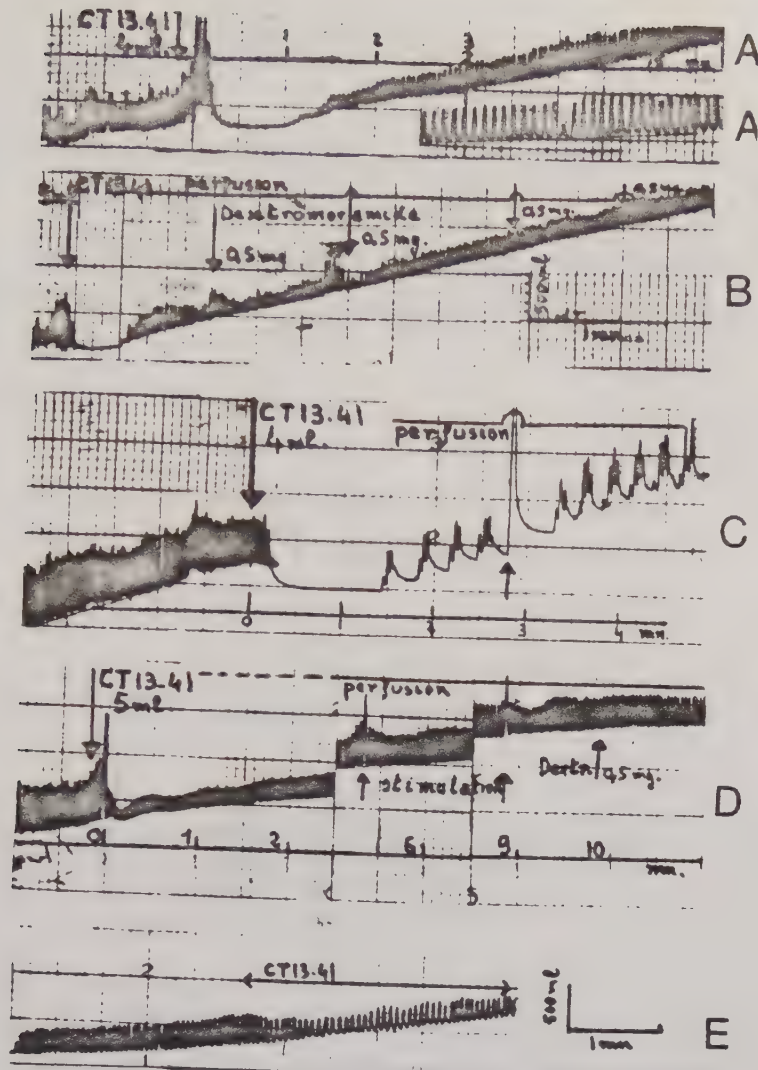
Le Crémophor utilisé comme solvant n'ayant à lui seul aucune action dépressive (103).

Chez l'homme ont été étudiés :

- les effets dépresseurs respiratoires
- le hoquet
- la réflectivité de l'arbre respiratoire
- la compliance pulmonaire
- les accidents laryngospastiques.

a - effets dépresseurs respiratoires

Une apnée de moins d'une minute survient à la suite d'une phase d'hyperventilation courte (102) en expiration avec vidange du VRE (du CAILAR - 24), phase elle-même contemporaine de l'induction.



Effets ventilatoires du CT 13. 41

En A, B, C, D, l'administration de 4 à 5 ml de CT 13. 41 a entraîné une dépression ventilatoire avec en A, B et C apnée de 1 à 2 minutes suivie d'une reprise ventilatoire en oligopnée à fréquence régulière en A et B, en rythme de Cheyne-Stokes en C. La dépression ventilatoire est précédée en A, B et D d'une polypnée. En A la ventilation se restaure progressivement. En bout de tracé, soit 5 mn 40 secondes après l'injection le malade se réveille. En A', vingt minutes après l'induction et sous perfusions de CT 13. 41 dont il a reçu 20 ml (ainsi que 2,5 mg de palfium), le malade a une ventilation de 3.500 ml/mn pour une fréquence de 10 par mn. En C, en dépit d'une importante dépression ventilatoire, l'anesthésie est légère puisqu'une stimulation entraîne à la flèche une grande inspiration. En D, la dépression ventilatoire ne s'est pas accompagnée d'apnée. Elle est cependant très sensible pendant trois minutes ($F = 20$ v' = 3.600 ml). A partir de la 5^e minute, la dépression ventilatoire a régressé ($F = 26$ v' = 7.800 ml), mais le malade réagit à chaque stimulation. Noter enfin, particulièrement net en A, B et C, l'abaissement du niveau de base traduisant l'exsufflation du volume de réserve expiratoire. En E, la reprise de la perfusion de CT 13. 41 démasque la bradypnée de la dextromoramide.

VOURC'H pour 0,05 - 0,1 ml/Kg note 47 % d'apnée, et du CAILLAR 37 % (24).

Cette apnée, d'après MASSON est liée à la vitesse d'injection ainsi qu'à la posologie d'induction.

Il relève : 25 % d'apnée pour 0,1 ml/Kg

60 % d'apnée pour 0,2 ml/Kg.

L'association avec les analeptiques augmente la fréquence de ces apnées (24), de même que la composition de la prémédication employée ; le Diazepam en particulier potentialise cette apnée.

BIMAR (48) note : 22 % d'apnée

44 % de dépression respiratoire.

Quoiqu'il en soit la reprise ventilatoire s'effectue en légère hypoventilation alvéolaire (98) avec baisse de la consommation d'oxygène (24).

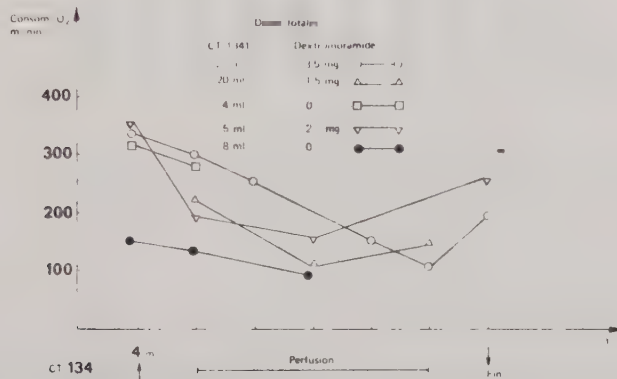


Fig. 6

Effet du CT 13.41 sur la consommation d'oxygène. L'hypoconsommation est constante, pouvant atteindre les 2/3 de la valeur initiale.

L'apnée initiale est aisément contrôlable au ballon.

Après l'apnée, surtout si le CT 1341 est administré en perfusion, la ventilation est stable.

b - Hoquet

Il apparaît rarement noté dans 4 % des cas à l'induction (60) ; il est de toute façon transitoire.

c - Réflexivité glottique - Applications à la bronchoscopie

L'Administration du CT 1341 s'accompagne d'une dépression de la réflexivité pharyngée et glottique (24). La glotte, largement ouverte, autorise une intubation aisée.

Cependant, la réflexivité trachéale n'est que faiblement déprimée, d'où l'impression défavorable donnée par le CT 1341 utilisé seul pour les bronchoscopies (GAUDY) et la nécessité de lui adjoindre un leptocurare, ce qui réduit ici les indications du CT 1341 (93).

d - Compliance pulmonaire

Bien étudiée par du CAILLAR (24), elle apparaît diminuée de 8 % sous CT 1341.

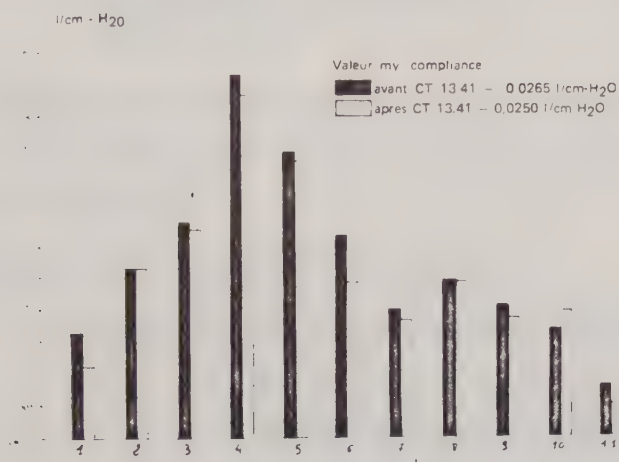
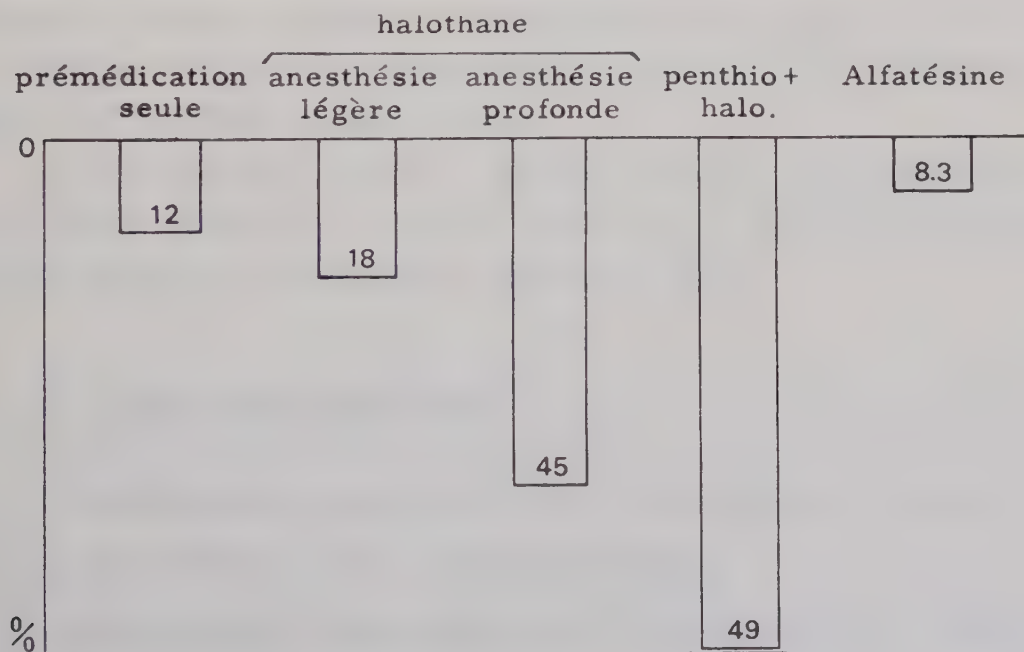


Fig. 2

Compliance avant et après CT 13.41. Etude chez onze malades.

On y oppose les fortes réductions de compliance observées avec les agents anesthésiques de référence (61) à titre d'exemple.



45 % sous barbituriques - 33 % pour le fluothane.

Cet élément plaide en faveur de l'utilisation pour certains (24) du CT 1341 chez les insuffisants respiratoires chroniques et les asthmatiques (90).

e - Laryngospasme - bronchospasme

Rarement observés, ces incidents sont parfois discutés, certains Auteurs (MILHAUD et Coll. - 78) évoquant, plutôt qu'un bronchospasme, la possibilité d'un accès hypertonique musculaire thoracique.

- 15 cas étaient publiés au départ, à savoir :

- . 10 apparaissant dans un contexte polymédicamenteux (HUGUENARD)
- . 4 dont (du CAILLAR)
 - * 1 laryngospasme par inhalation de sang
 - * 2 dyspnées asthmatiformes chez des sujets asthmatiques connus, où est discuté le rôle éventuel de l'adjonction de morphinomimétiques
 - * enfin 1 bronchospasme serré chez un insuffisant respiratoire porteur d'un syndrome obstructif d'origine allergique.

Une publication plus récente (ANTUONI) comportant des études allergologiques effectuées à la suite d'épisodes de bronchospasme allergique chez un même malade, a permis d'écarter totalement la responsabilité du CT 1341 pour incriminer la succinyl choline, test de Shelley et IDR à l'appui.

De ces propriétés découle en dernière analyse l'indication possible du CT 1341 chez les sujets allergiques et porteurs d'une fonction respiratoire déficiente (en particulier les insuffisants respiratoires chroniques (90)).

3 - Effets cardio-vasculaires

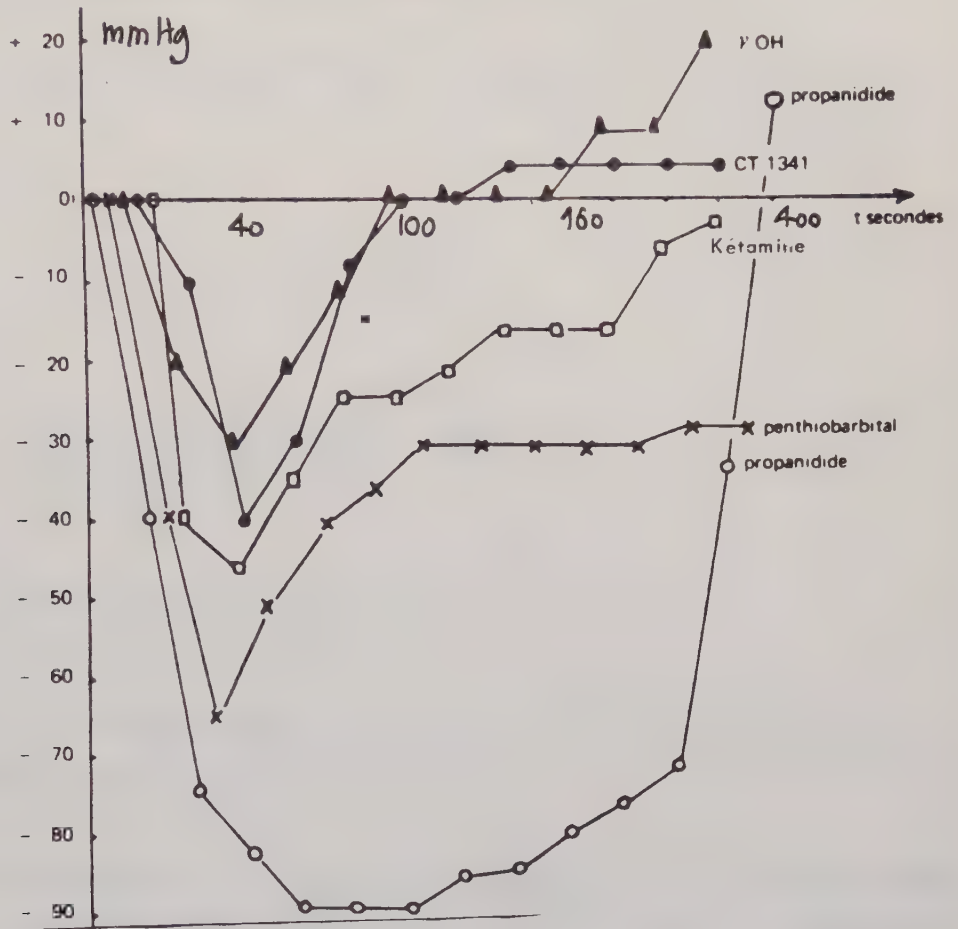
L'expérimentation animale effectuée, ici chez le chat, le lapin et le rat montre

- une accélération de la fréquence cardiaque
- avec une chute tensionnelle, laquelle semble fortement majorée par l'adjonction de barbituriques (13 - 38).

Cet effet hypotenseur semble davantage en relation avec une vaso-dilatation périphérique (20 - 5) qu'avec un effet inotrope négatif (22 - 70).

La pression veineuse centrale est légèrement augmentée (57).

En perfusion chez le lapin le CT 1341 modifie peu la pression artérielle et la fréquence cardiaque (12) ; il apparaît moins hypotenseur que le Thiopenthal et surtout le Propanidide (22).

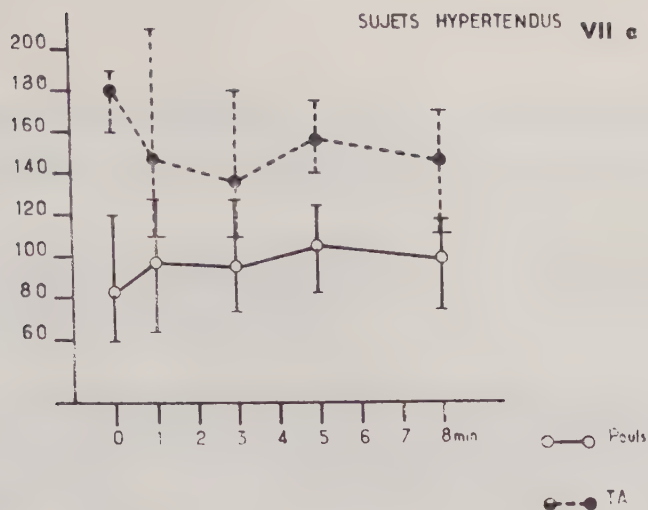


"Effets hypotenseurs comparés du CT 1341 et de quelques anesthésiques de référence".

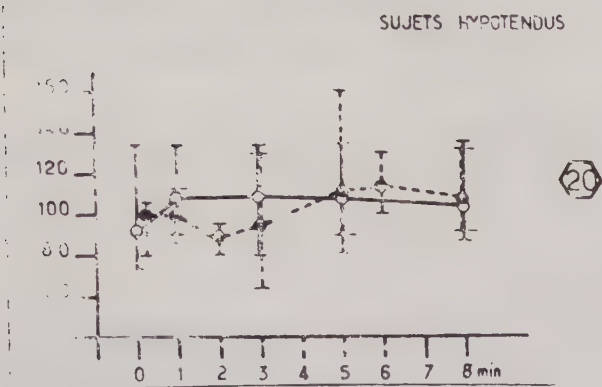
Chez l'homme :

a - Pression artérielle

Elle chute dans 43 % des cas (101) dans les cinq premières minutes (57), dure moins de 10 minutes et prédomine sur la systolique par rapport à la diastolique, dans une proportion de 15 à 20 %.



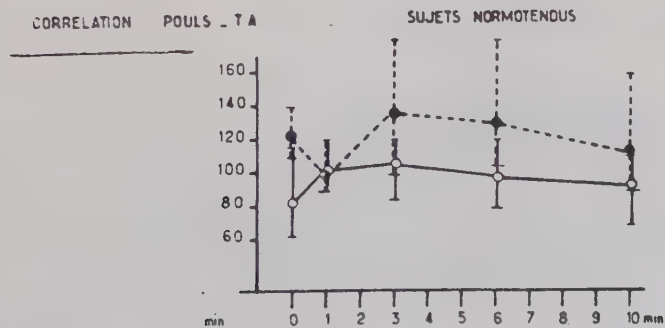
CORRELATION : POULS - TA



20

Un des arguments de l'origine périphérique de cette chute tensionnelle est sa réversibilité nette sous perfusion de macromolécules (20).

Alors que chez le normotendu (7 - 96) la chute tensionnelle est souvent notable, chez l'hypertendu le pourcentage de chutes tensionnelles est plus élevé (49 - 20) variant de 5 à 30 %



Cette variation tensionnelle, inférieure à celle induite par le Thiopenthal est proportionnelle à la dose de CT 1341 administrée (57) et à la vitesse d'injection (101).

Dans 40 % des cas, la pression artérielle est inchangée (DELEUZE) et surtout si le CT 1341 est donné en perfusion (22).

Dans le cas où la pression artérielle est augmentée, cette montée tensionnelle est discrète le plus souvent, faisant intervenir la notion d'analgésie, probablement alors insuffisante (57 - 20).

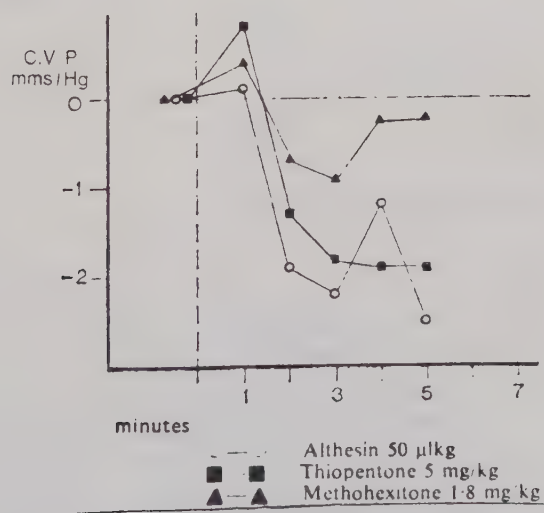
Des cas d'hypotension artérielle sévère ont été décrits chez des patients porteurs de cardiopathies valvulaires (49).

Ici également le Crémophor EL ne peut être incriminé dans ces modifications tensionnelles (22).

b - Hémodynamique

L'injection de CT 1341 est suivie (90) :

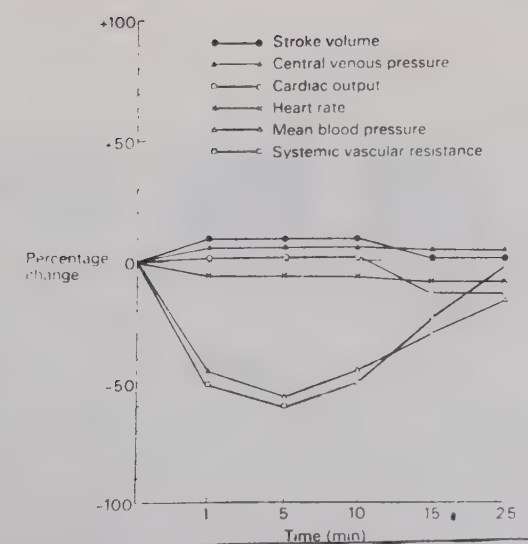
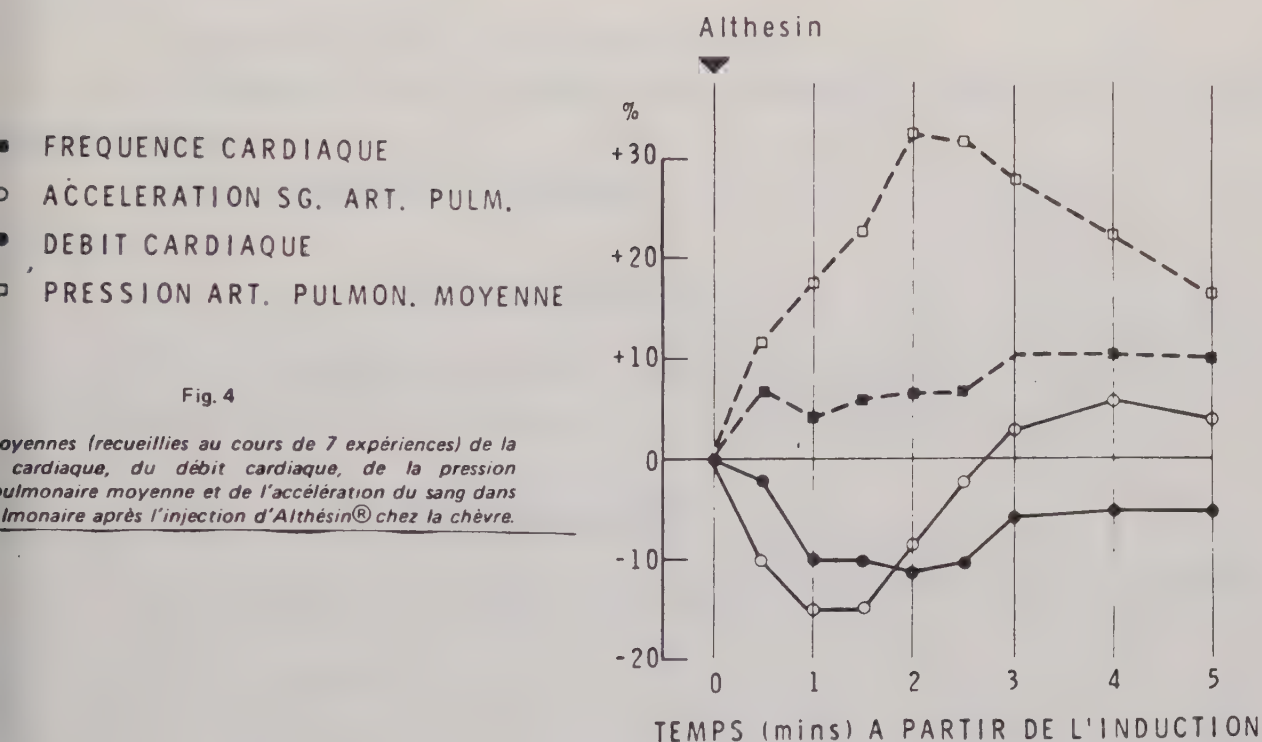
- d'une vasodilatation périphérique avec diminution de la pression veineuse centrale.



"Modification de la PVC après induction
par CT 1341, Thiopentone et Méthohexitone"

- d'une diminution du volume systolique
- la pression dans l'artère pulmonaire et la pression artérielle systémique sont diminuées
- la fréquence cardiaque est stable, mais le débit cardiaque est diminué (49)
- les résistances vasculaires
 - . pulmonaires sont stables (98)
 - . périphériques chutent de 30 % (22 - 8 - 49).

EFFETS DE L'ALTHESIN SUR LA CIRCULATION PULMONAIRE



"Modification de 6 paramètres cardio-vasculaires
chez le même patient après injection de 4 ml de CT 1341"

Le CT 1341 serait coronaro-dilatateur (87) par le biais successivement

- d'un accroissement du travail cardiaque, donc du flux coronaire et de la consommation en oxygène du myocarde avec diminution des résistances coronaires.

Sur le plan cérébral, on note (89) une réduction de 20 % du flux carotidien qui se normalise secondairement (avec diminution de la pression du liquide céphalo-rachidien concomittante).

Les travaux effectués sur comas dépassés (27 - 112 - 70 - 118) corroborent ces propriétés, en particulier :

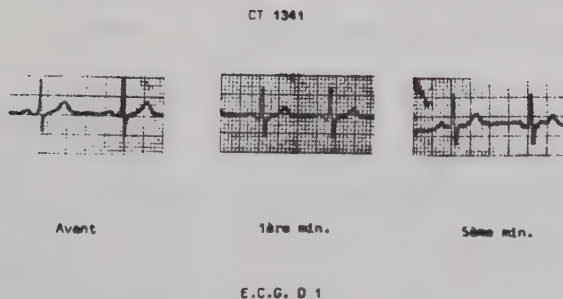
- la chute des résistances périphériques
- la chute du volume d'éjection systolique parallèlement à l'accélération du rythme cardiaque
- et la chute du débit cardiaque.

c - Fréquence cardiaque

Elle est retrouvée accélérée le plus souvent, et de plus dissociée des variations tensionnelles (101). Son augmentation est en moyenne de 20 à 40 % (96).

d - Electrocardiogramme

Aucune modification inhérente à l'injection du CT 1341 n'a été rapportée.



Tout au plus quelques extrasystoles ventriculaires sporadiques ont été signalées.

L'électrocardiogramme n'est pas perturbé par l'administration du CT 1341 quelque soit l'état antérieur du coeur (hypertension artérielle, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, coronaropathie).

Aussi le CT 1341 a-t-il été proposé pour les "mauvais risques" cardio-vasculaires en raison de la discrétion de ses effets hémodynamiques (92), comparativement aux anesthésiques de référence, par exemple le Propanidid.

La prudence s'impose néanmoins chez les sujets âgés (43) de même que chez les hypertendus (47), patients pour lesquels un remplissage par macromolécules en préanesthésie immédiate est souhaitable.

4 - Effets sur le tube digestif

Aucun trouble digestif à l'induction n'a été noté (22 - 36).

Quelques nausées sont apparues au réveil, mais les vomissements sont exceptionnels (22).

Ces effets secondaires semblent nettement moins fréquents qu'avec les agents anesthésiques usuels (35).

La pression des voies biliaires n'est pas modifiée par l'administration de CT 1341.

La rapide récupération du transit intestinal en post-opératoire est notable pour certains Auteurs (44).

5 - Effets hépatiques

Il ne semble pas exister de retentissement hépatique propre au CT 1341 (92).

Cependant la localisation hépatique de son métabolisme explique le réveil retardé des cirrhotiques anesthésiés au CT 1341 (20), surtout dans les cas décompensés qui constituent une contre-indication à l'utilisation de ce produit chez de tels sujets (20-55-86).

6 - Effets métaboliques

- A l'exception de l'hyperglycémie induite par le CT 1341, lorsqu'il est associé à la succinylcholine (6), il n'a été noté aucune modification significative des principales constantes biologiques (92 - 48).

- Quant au mode d'action intime à l'échelon cellulaire et subcellulaire, il est actuellement inconnu.

7 - Effets rénaux

L'administration du CT 1341 chez des sujets

- . à fonction rénale déficiente
- . ou binéphrectomisés (20 - 95) n'a entraîné
 - aucune perturbation métabolique
 - ni aucun retard de réveil.

Par ailleurs aucune action rénale spécifique n'a été relevée (22). Les résultats concordent avec ce qui a été vu plus haut concernant le métabolisme du CT 1341, qui s'élimine sous forme de métabolites inactifs par le rein (et la bile).

8 - Effets sur la fonction endocrine

L'activité hormonale de l'alfatésine est nulle ou infime (32) comme en témoignent les données suivantes :

- Activité anti-inflammatoire ou thymolytique : 1/60e de la bêtaméthasone (identique au penthiobarbital).
- Minéralocorticoïde : pas d'action sur le rapport Na/K urinaire
- Oestrogénique : moins de 1/75e de l'activité de l'oestrone
- Progestative : moins de 1/30e de la progestérone.

Au total, aucun des effets usuels des stéroïdes n'a été noté. Par ailleurs (33) l'activité antilutéotrophique est faible.

9 - Effets cutanés et locaux

a - cutanés

L'apparition de rashes cutanés au niveau du cou et du thorax a été signalée (22) ; cependant apparaissant dès l'induction ils se résorbent très rapidement, sans séquelles.

Dans la genèse de ces rashes, s'intriqueraient une vasodilatation superficielle et un erythème, à point de départ essentiellement vasomoteur, plus qu'allergique (57).

b - Au niveau du point d'injection

L'innocuité du CT 1341, semble ici totale, et cette qualité l'oppose à l'hydrocortisone, pourtant lui aussi de nature stéroïdienne.

En effet :

- l'injection intraveineuse est indolore
- aucun accident thrombophlébitique n'a été signalé (36)
- l'injection accidentelle paraveineuse n'est suivie d'aucun phénomène nécrotique.

Par ailleurs (22) l'injection intra-artérielle est inoffensive.

IO - Effets oculaires

a - Réflexes

Les réflexes cornéens et palpébraux disparaissent deux minutes en moyenne après induction (9).

Le réflexe pupillaire est présent pendant cinq minutes (mydriase réactive) et disparaît ensuite (myosis fixe).

b - Pression intraoculaire

Elle est abaissée dans la majeure partie des cas (51).

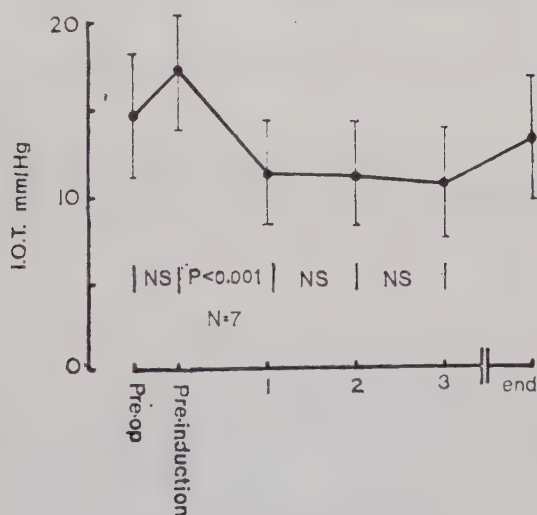


FIG. 1. Effect of Althesin (CT 1341) on I.O.T.

11 - Effets utérins - Passage transplacentaire - Effets tératogènes

a - Action sur l'utérus

Le CT 1341 entraîne :

- une légère augmentation de la contractilité utérine, que l'utérus soit avide ou non (58 - 59).
- dans ces deux cas la méthyl ergométrine (METHERGIN^o) reste active.

b - Passage transplacentaire (55)

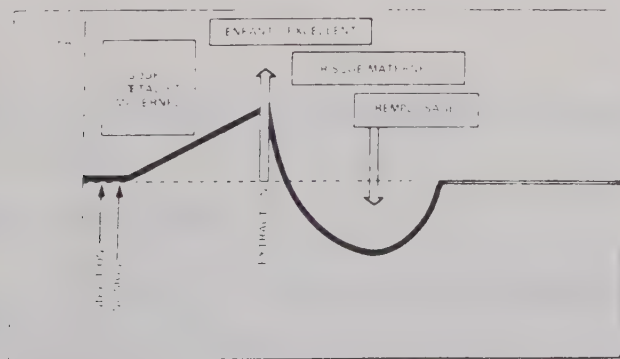
Les travaux effectués à l'alphaxalone marquée (29) ont objectivé ce passage transplacentaire :

- alors que les concentrations placentaires demeurent faibles
- en 3 minutes l'alphaxalone est retrouvée au niveau du foie foetal
- et en 10 minutes dans l'intestin foetal.

Chez l'homme (55), l'APGAR n'est pas modifié à la suite d'une césarienne au CT 1341 (52) ; toutefois pour certains Auteurs (45), une dépression néonatale, pour de hautes doses de CT 1341 aurait été observée ; elle atteste la véracité de ce passage transplacentaire, comme on pouvait s'y attendre au vu des résultats auto-radiographiques, même compte tenu des différences de structure placentaire existant entre l'homme et le rat.

Les variations tensionnelles enregistrées au cours d'une césarienne sous CT 1341 sont remarquables (55),

- Phase hypertensive avant l'extraction
- suivie après l'extraction d'une phase hypotensive.



"Variations de la pression artérielle au cours de l'opération césarienne sous anesthésie au CT 1341".

Ces modifications hémodynamiques seraient à rapporter au faible pouvoir analgésique du CT 1341.

c - Pouvoir Tératogène

Etudiée chez les souris, rats et lapines gravides au moyen d'injections itératives intraveineuses de CT 1341 pendant la gestation, aucune modification du produit de conception (macroscopique ou microscopique) ne fut relevée (13 - 33).

Le CT 1341 posséderait un effet antagoniste de l'activité utérotrype de l'œstradiol.

III - ASSOCIATION - SYNERGIE - COMPATIBILITE

A - Prémédication

Sa composition présente peu de particularités.

Cependant (36)

- . l'emploi de morphinomimétiques prolonge le temps de sommeil en cas d'anesthésie de longue durée
- . la scopolamine rendrait plus fréquente la survenue de mouvements involontaires.

L'utilisation de l'Atropine semble sans influence sur les chutes tensionnelles observées à l'induction (96).

B - Association

Les adjuvants usuels de l'anesthésie générale sont utilisables sans danger (50 - 13 - 15 - 65 - 28).

La prudence est la règle :

- . lors de l'association halothane CT 1341 qui donne quelquefois d'importantes chutes tensionnelles
- . de la prise d'hypotenseurs (91 - 42).

Enfin le CT 1341 est contre-indiqué :

- . en cas de prise d'IMAO
- . et surtout d'imipraminiques qui peuvent entraîner de très sévères chutes tensionnelles à l'induction (42).

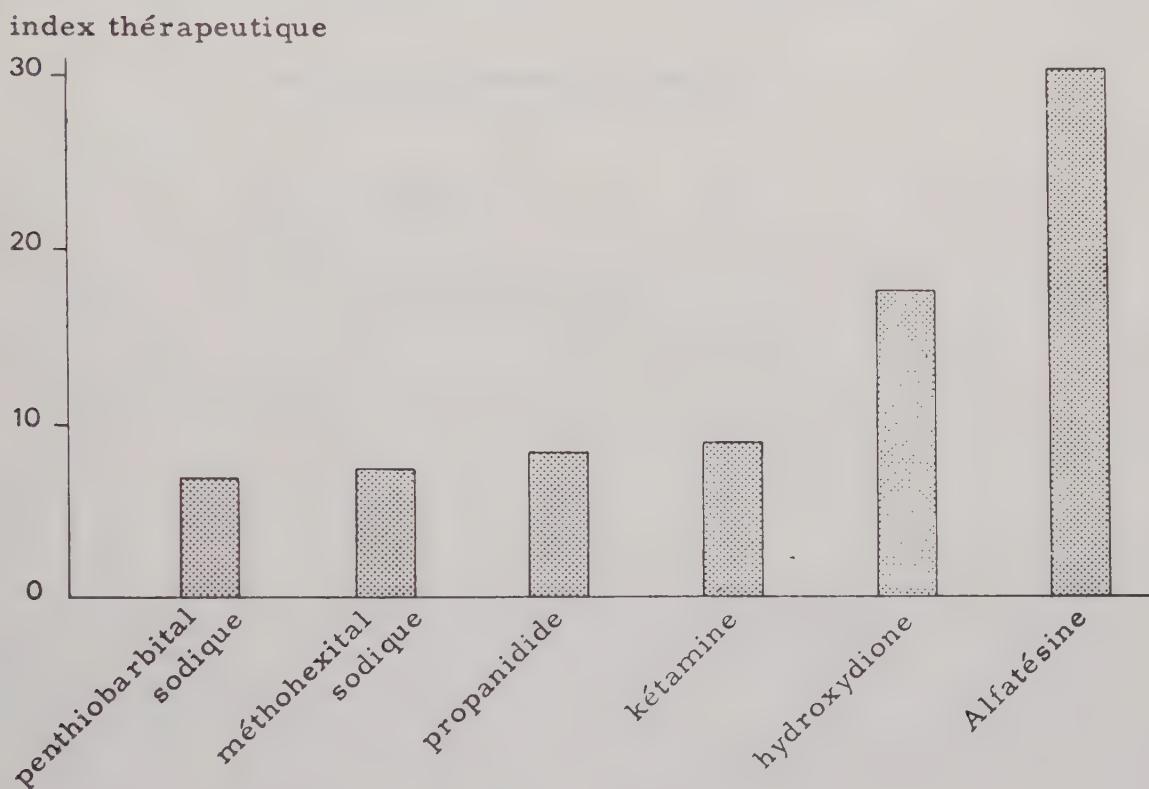
On notera que cette association dangereuse est l'une des grandes particularités du CT 1341.

V - TOXICITE

- Aiguë

Des études expérimentales menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont décelé aucune réaction histologique au niveau du foie, du thymus, des glandes surrénales et les reins, entraînées par l'administration de CT 1341, même à doses subléthales (13).

L'index thérapeutique du CT 1341 est supérieur à celui de la plupart des agents anesthésiques usuels.



Comparaison de l'activité anesthésique et des doses léthales des agents anesthésiques chez la souris.

B - Subaiguë

Elle est nulle, que ce soit - en intraveineux chez le lapin
- en intrapéritonéal chez la ratte.

- Effet cumulatif

Il serait faible, la durée du sommeil à la 10e dose étant égale à une fois et demi celle de la première dose.

PHARMACOLOGIE DES PRODUITS

ADJUVANTS UTILISES

- CURARES
- PROTOXYDE D'AZOTE

PHARMACOLOGIE DES PRODUITS ADJUVANTS

UTILISES DANS NOTRE TRAVAIL

- CURARES

- Triiodure de Gallamine (FLAXEDIL^o)

La gallamine est un curare, anti-dépolarisant de synthèse dérivé d'un éther aromatique, possédant trois fonctions ammonium quaternaire.

De durée d'action brève (30 minutes environ), sans destruction préalable, elle est éliminée presque entièrement par voie urinaire.

Ce pachy-curare est :

- tachycardisant
- peu histaminogène
- faiblement dépresseur du sympathique.

Il passe partiellement la barrière placentaire.

- Diallylnortoxiférine (ALLOFERINE)

La D.A.N.T. est un dérivé semi synthétique de la toxiférine, elle-même constituée par un alcaloïde extrait du curare de calebasse. Elle fait partie des pachy-curares et possède les propriétés suivantes :

- non histaminogène
- cumulative
- sans effets secondaires neuro-végétatifs.

Elle agit par un mécanisme antidépolarisant et compétition avec l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice.

II - PROTOXYDE D'AZOTE (64)

C'est en 1779, soit 7 ans après sa découverte par PRIESTLEY, que Humphrey DAVY (41) découvre et illustre les propriétés du protoxyde d'azote lorsqu'il est inhalé chez l'homme. Ainsi en l'expérimentant sur lui-même DAVY constate tout d'abord l'apparition d'un "étourdissement avec accélération du pouls", phénomènes bientôt suivis d'un état de semi narcose, avec "dépression sensitive et impression d'aboulie" (41). Il note également la bonne tolérance glottique et pulmonaire de ce gaz qu'il respire sans impression d'irritation de l'arbre respiratoire ni d'accès de toux.

C'est alors en poursuivant son auto-expérimentation du N₂O qu'il constate la "diminution d'une algie dentaire sous l'action du gaz, de même que la rapide réapparition de celle-ci dès l'arrêt d'inhalation du N₂O" (41).

Il avait ainsi découvert les grandes propriétés anesthésiques et analgésiques du protoxyde d'azote, que WELLS fut le premier à utiliser, en 1846, pour réaliser une anesthésie générale.

WELLS ouvrait la voie à l'utilisation du protoxyde d'azote en tant qu'agent anesthésique unique pour effectuer des extractions dentaires sous anesthésie générale ; on conçoit l'importance des concentrations de N₂O qui étaient nécessaires, et les accidents inévitables qui survinrent au cours de telles pratiques.

Enfin en 1848, les travaux de Paul BERT ont montré l'utilité du N₂O en tant qu'adjuvant de l'anesthésie générale, et l'ont situé par rapport à d'autres gaz anesthésiques, l'éther notamment, que l'on testait alors.

Gaz incolore, non irritant et facilement liquéfiable, il est ininflammable quelques soient les proportions dans lesquelles il est mélangé à l'air ou l'oxygène. Dans sa fabrication (chauffage jusqu'à fusion de cristaux de nitrate d'ammoniaque à 190° C) entre une seconde phase de chauffage à 240° C, nécessaire si l'on veut éviter la formation d'impuretés comme : Azote (N₂), oxyde nitrite (NO), dioxyde nitreux (N₂O₂), ammoniaque, vapeur d'eau, oxyde de carbone (CO) dont le taux permis est de 3 %.

Toute élévation de ce taux d'impuretés risque d'entraîner des lésions parenchymateuses pulmonaires graves, et l'on mesure les risques courus par DAVY qui inhalait du N₂O grossièrement préparé, en citant l'intoxication collective survenue dans un Hôpital de la région parisienne, où fut administré du N₂O impur, contenant des vapeurs acides (HNO₃ notamment), et qui nécessita pour un cas une CEC heureusement couronnée de succès.

Néanmoins, la caractéristique majeure du N2O pur réside dans son atoxicité, en l'absence de toute hypoxie.

Ses propriétés sont les suivantes :

- puissant analgésique, il procure en mélange à 50 % avec de l'oxygène, une analgésie comparable à celle développée par 10 mg de Morphine,

- faible anesthésique, il doit être administré avec un pourcentage de 80 % pour atteindre le stade chirurgical.

Tout pourcentage supérieur est formellement proscrit vu les risques anoxiques qu'une telle proportion de N2O ferait courir aux patients ; les accidents mortels qui survinrent lors des premières anesthésies générales au N2O en pratique odontologique, résultèrent de telles pratiques.

Il est par ailleurs remarquable de constater que ces accidents hypoxiques ne sont pas l'apanage de l'induction.

C'est l'anoxie par diffusion, qui survient chez les patients ayant longtemps reçu du N2O, et dont les tissus sont saturés. A l'arrêt du N2O, il est capté peu d'azote vu la faible solubilité de ce gaz dans le sang, et la concentration alvéolaire d'azote est élevée. Le N2O s'élimine par contre en grande quantité, et s'ajoute à l'azote déjà présent pour diluer l'oxygène arrivant aux alvéoles. Il en résulte une hypoxie qui, à elle seule, justifie l'administration d'O2 à bon débit après anesthésie au N2O, même si celui-ci est utilisé comme adjuvant.

Au total :

Pour 30 à 60 % de N2O est atteint un stade d'analgésie sans perte de conscience.

De 50 à 60 % apparaît la perte de conscience.

Des concentrations supérieures permettent d'atteindre le stade chirurgical avec les risques exposés précédemment.

Aussi, actuellement le N₂O est-il préférentiellement utilisé en tant qu'adjuvant à l'anesthésie générale, ce qu'autorise la grande réversibilité de ses effets analgésiques.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

- BUTS

- MOYENS

- . Appareils
- . Perfusion vectrice
- . Canule veineuse à double lumière

- PROTOCOLE D'ADMINISTRATION

- . Technique
- . Surveillance
- . Choix des patients

- DETERMINATION DES DOSES

- . Induction
- . Entretien

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

- BUTS

A la lumière des nombreux travaux mettant en évidence la très bonne tolérance ainsi que l'atotoxicité du CT 1341, il est apparu intéressant d'utiliser ce narcohypnotique à action immédiate et de brève durée pour des anesthésies prolongées, en évitant au maximum l'administration d'adjuvants particulièrement analgésiques, afin de mieux cerner l'action du CT 1341.

Les qualités toutes particulières du réveil après l'administration de CT 1341, le destinent tout naturellement à une utilisation en anesthésie ambulatoire, laquelle pourrait être envisagée même pour des anesthésies prolongées avec le protocole qui sera défini plus loin dans ce travail.

Par ailleurs notre utilisation en anesthésie prolongée du CT 1341 réalise une technique relativement peu pratiquée jusqu'alors. Les études antérieures utilisent le produit en majeure partie :

- pour les interventions de courte durée
- ou comme narcotique d'induction préalable à des anesthésies de longue durée, souvent des narcoanalgésies.

Quelques travaux à la suite de ceux réalisés par du CAILLAR (22) et poursuivis par d'autres Auteurs (20 - BUNODIERE, 55 - GAUDY, 92 - QUILLET, 30 - CHACORNAC), l'emploient en perfusion diluée pour des interventions de longue durée. Un travail (97 - AMSAY), illustre bien la haute tolérance du CT 1341 puisque dans cette étude on l'administre sans incident particulier pour obtenir une sédation contrôlée chez des malades de réanimation, pour des durées allant de quelques heures à 20 jours.

Ici, le produit est administré seul, dilué dans un flacon de perfusion (5 ampoules de CT 1341 dans 500 cc de solution glucosée à 5 %) ; ainsi ont été injectés jusqu'à 367 ml de CT 1341 (équivalent non dilué) sans effets secondaires notables.

Un autre travail, lui aussi publié au Symposium Alfatésine^o tenu à MALTE en février 1974, utilise le CT 1341 en perfusion concentrée (8 ampoules dans 500 cc) avec les mêmes succès (94).

du CAILLAR (25) reprenant ses premières expérimentations sur le CT 1341 administré en longue durée (22) réalise des anesthésies prolongées à la seringue automatique, le produit étant dilué là encore, et mélangé à 1 mg de Dextromoramide.

Tous ces travaux seront revus sur le plan des doses de CT 1341, lors de la discussion des résultats du présent travail.

Notre technique, telle qu'elle est exposée au chapitre suivant, diffère de toutes les précédentes sur les points suivants :

- 1 - Elle utilise le CT 1341 pur, non dilué
- 2 - L'analgésie est assurée par le seul protoxyde d'azote (sans adjonction de morphinomimétiques).
- 3 - Enfin le débit d'administration est maintenu véritablement constant par la technique de perfusion à débit constant utilisant une canule veineuse à double lumière.

Ainsi a-t-on eu la possibilité de déterminer une dose d'entretien pouvant servir à l'établissement d'un protocole utilisable en pratique.

- MOYENS

La perfusion à débit constant est assurée par canule veineuse à double lumière et perfuseur électrique selon la technique mise au point par A. MILHAUD (76 - 77).

- Appareils utilisés (73) (choix du perfuseur)

Plusieurs types de perfuseur ont été réalisés dans le but d'obtenir un débit constant. Deux sont apparus peu satisfaisants, qu'il s'agisse :

- des systèmes mus par pompe à galets (JOUVELET ; pompe SIGMAMOTOR ; rein artificiel COIL), où le débit réalisé n'est pas constant en raison :
 - . de l'écartement variable des galets
 - . de l'administration par jets successifs en cas de réglage à bas régime du moteur
- des pompes digitales, très imprécises en particulier aux bas débits qui sont souvent recherchés
- quant aux perfuseurs constitués de sachets plastiques sur lesquels est exercée une pression constante, ils sont encore à l'étude (66).

Le perfuseur utilisé dans le travail semble pallier les inconvénients rencontrés lors de l'utilisation des systèmes précédents.

Il se compose d'un chariot

- . mû par un moteur électrique alimenté sur secteur
- . et rendu solidaire du piston d'une seringue remplie du produit devant être injecté à débit constant.

La vitesse de progression du piston est réglée

- . par un potentiomètre, et contrôlée sur un cadran
- . selon une échelle désirée, à trois positions possibles qui conditionnent l'étalonnage du cadran 0,1 - 1 - 10 mm par minute.

(Perfuseur PRECIDOR)

Ce type de perfuseur présente les avantages suivants :

- réglage instantané du débit désiré par lecture directe
- grande amplitude de ce réglage rendu possible sans modification de la concentration du produit à injecter grâce aux trois échelles graduées disponibles
- alarme sonore se déclenchant automatiquement si le chariot cesse sa progression et cet arrêt soit dû :

- . à une panne de secteur
- . à une gêne mécanique dans la progression du piston
- . ou enfin, quand la seringue est complètement vidée du produit à administrer.

Ce type de perfuseur présente diverses variétés selon

- le mode d'alimentation du moteur
 - . sur secteur
 - . ou autonome (batterie ou moteur mécanique)
- le contrôle du réglage de la vitesse délivrée.

Ainsi a été réalisée dans notre travail l'administration du CT 1341 à débit constant.

- Perfusion vectrice

Sa présence évite :

- . la formation de caillots au niveau de l'extrémité distale du matériel de ponction utilisé (intranule ou cathéter),
- . qui était inévitable vu les bas débits d'administration utilisés (73).

Le raccordement de la seringue s'effectue par un branchement de celle-ci en dérivation sur la tubulure de la perfusion vectrice.

Primitivement ce raccordement a été très simplement réalisé au niveau du manchon de caoutchouc que comporte la tubulure vectrice, dont l'extrémité est reliée à la veine du patient, par l'intermédiaire :

- . d'une épicroânienne
- . ou d'un cathéter.

Ce dispositif est apparu rapidement incompatible avec un débit réellement constant, en effet :

- l'espace mort existant entre le biseau de l'épicroânienne et le manchon de raccordement de la tubulure de perfusion constitue une zone de dilution, source d'à-coups dans l'instillation de la drogue à administrer, notamment

- . lors du début de cette instillation
- . en cas de ralentissement, ou d'arrêt de la vectrice.

- la possibilité de fuites au niveau du raccordement est réelle.

Pour lutter contre ces inconvénients a été mise au point la canule veineuse à double lumière par MILHAUD (76 - 77 - 73 - 75)

- Canule veineuse à double lumière (114 - 73 - 75)

1 - Description

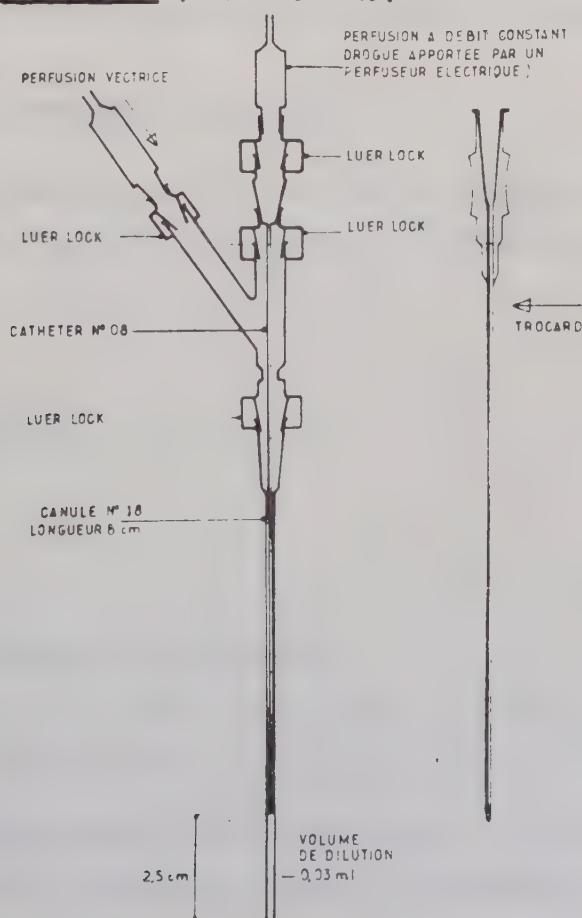


Fig. 1

Canule à double lumière pour perfusion à débit constant

Livrée sous emballage stérile, elle se compose :

- d'une canule plastique de 1,8 mm de diamètre et 8,5 cm de long, assemblée par système "LUER-LOCK" à une pièce en Y également en plastique
- un mandrin porte aiguille est glissé à l'intérieur de cette canule, dont il permet la ponction intraveineuse
- un cathéter de 0,8 mm de diamètre et 6 cm de long est enfilé dans la canule, une fois celle-ci posée en I.V. et le mandrin retiré.

Il existe donc un espace de 2,5 cm correspondant à un volume de dilution de 0,3 ml.

2 - Raccordement de la canule

Le cathéter central est branché sur l'embout relié à la seringue automatique.

La lumière périphérique, qui s'ouvre sur l'ajutage latéral de la canule est relié à la perfusion vectrice.

Ainsi :

- l'espace mort de dilution est réduit au maximum, permettant un rapide réajustage de la dose injectée
- les problèmes de raccords sont résolus.

Dans le même ordre d'idées ont été réalisés des cathéters à double lumière qui permettent en outre la prise de mesures veineuses par méthodes dites sanglantes (PVC en particulier).

II - PROTOCOLE D'ADMINISTRATION

- Technique

1 - Objectifs

a - obtention de la narcose

D'abord par une dose de CT 1341, administrée en intraveineux direct (dose d'induction, accompagnée ou non selon les séries d'un pachycurare)

Ensuite relayée immédiatement par l'administration intraveineuse lente de CT 1341 non dilué, délivré à débit constant par seringue électrique.

b - obtention de l'analgésie

Assurée par du protoxyde d'azote sous forme d'un mélange N2O/O2 toujours administré par respirateur.

Il n'a jamais été fait usage de morphinomimétiques I.V., à la différence des travaux précités (25).

c - intubation

Toujours effectuée après anesthésie locale de la glotte, le malade étant endormi, on ait utilisé ou non un curare à l'induction.

2 - Conduite pratique de l'anesthésie

a - prémédication

Après pesée systématique

Nos patients ont été tous prémédiqués selon le protocole suivant :

- . Sulfate d'Atropine 1/4 mg à 1/2 mg IM selon le poids
- . Diazépam (VALIUM®) 5 à 10 mg IM selon le poids

Ces produits sont injectés 3/4 H avant le début de l'intervention.

b - prise de l'abord veineux

Choix de la veine :

- dans la quasi totalité des cas le membre supérieur a été utilisé, et le plus souvent les veines du pli du coude, vu le gros calibre de la canule (veine médiane céphalique).

- dans trois cas le très médiocre capital veineux superficiel des malades, nous a contraints à aborder la veine fémorale (par cathéter à double lumière alors).

Le raccordement n'a pas été effectué comme nous l'avons décrit précédemment. En effet la haute viscosité du CT 1341 dû au solvant Crémophor, n'a permis son administration que par la lumière périphérique de la canule. Le cathéter central a donc véhiculé le soluté glucosé vecteur, en général une solution à 5 %. Cela ne change rien au principe de fonctionnement du cathéter à double lumière, car l'essentiel est que les deux éléments liquides se rencontrent dans une chambre de dilution, la plus petite possible.

c - induction

Injection du CT 1341

- masque à oxygène près du patient
- mise en route d'un chronomètre et simultanément
- injection de CT 1341 en IV directe à la vitesse de 20 secondes environ, et la dose de 0,1 ml/Kg
- dès l'obtention de la narcose, la luxation du maxillaire est réalisée avec le masque à oxygène
- relais immédiat de la dose d'induction par la dose d'entretien administrée au perfuseur électrique réglé initialement à $9 \mu\text{l/Kg/minute}$ (=D.E.I. ou dose d'entretien initiale), soit sur le cadran du potentiomètre 1,2 mm/minute pour un sujet de 70 Kg (vitesse mm/minute extrapolée sur abaques en fonction du type de seringue : 50 ml PLASTIPAK° du perfuseur électrique : PRECIDOR).

Curares employés

Nous avons utilisé (séries II, III et IV)

- Dans la majorité des cas la Gallamine (FLAXEDIL°) à la dose de 1 mg/Kg
- et dans 4 cas de la Diallylnortoxiférine (ALLOFERINE°).

Ces curares sont injectés :

- Dans la lumière périphérique de la canule
- dès la narcose obtenue (une fois le CT 1341 administré en IV directe).

d - intubation

Elle est réalisée dès l'obtention de la narcose après l'anesthésie locale de la glotte par la xylocaïne spray 10 % (dans tous les cas).

Cette intubation est nasale ou orale selon les cas chirurgicaux.

e - Ventilation

Est toujours assistée

Sous respirateurs volumétriques (ENGSTROM) et surtout sous relaxateurs de volume (P.P. - R.P.R.).

Alimentation du circuit :

- . soit en oxygène pur (dans une série)
- . soit en mélange N20/O2 le plus fréquemment.

f - Entretien de l'anesthésie

Intraveineuse

- Par le CT 1341 uniquement dans la quasi totalité des cas, la dose relais initiale (D.E.I.) est de 9 μ l/Kg/minute, maintenue jusqu'à obtention d'un niveau de narcose permettant l'acte chirurgical, elle est ensuite diminuée :

- . afin de travailler à la dose minimale efficace
- . et de préserver un réveil le plus rapide possible.

L'apparition de mouvements des extrémités, d'une toux, ou d'une contraction masséterine, conduit à modifier en seconde intention le réglage du perfuseur pour le replacer au débit initial de 9 μ l/Kg/minute qui sera ensuite réduit à la demande.

- Quant aux curares, il n'a pas été nécessaire d'en réinjecter au cours des interventions stomatologiques.

Dans nos quelques cas de chirurgie orthopédique ou une myorelaxation complète était nécessaire, la réinjection de curares a par contre été pratiquée.

Par inhalation

L'analgésie a été exclusivement assurée par du protoxyde d'azote.

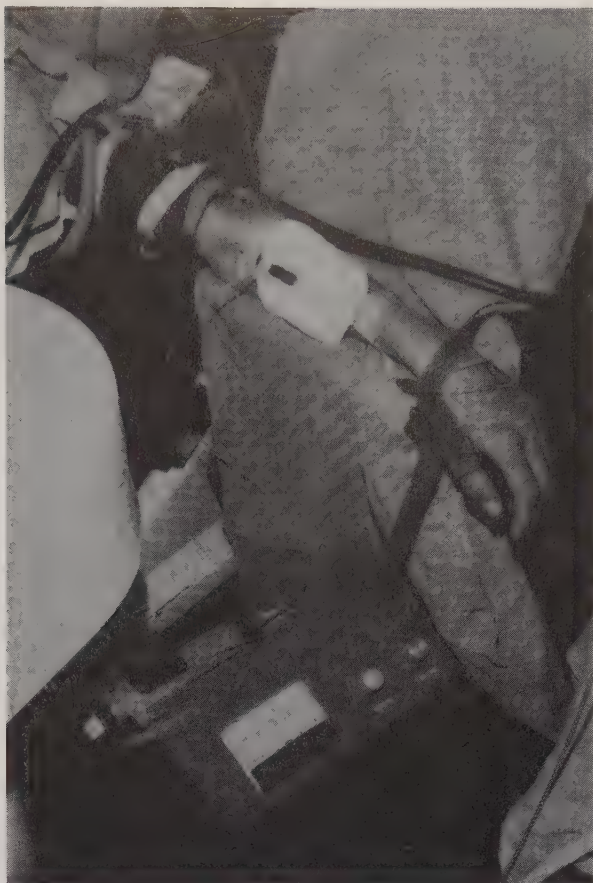
g - Ultérieurement

Arrêt du perfuseur à l'arrêt du temps chirurgical ainsi que du N2O.

Extubation dès réapparition des réflexes pharyngo-laryngés et d'une ventilation spontanée efficace.

Puis ablation secondaire de la canule veineuse.

E D'ENSEMBLE
DISPOSITIF
ADMINISTRATION
DEBIT CONSTANT



FIXATION D'UN ARC
DE JACQUET POUR
FRACTURE MAXILLAIRE

YOSIS EN COURS
INTERVENTION
OUS CT 1341



RELAXATION MASSETERINE
S O U S C T 1 3 4 1

Surveillance

1 - Clinique

En pré, per, et post-anesthésie, ont été contrôlées toutes les cinq minutes :

- . fréquence cardiaque
- . pression artérielle, le contrôle électrocardioscopique étant systématique.

Pendant l'anesthésie elle-même :

- profondeur et qualité de la narcose

- . modifications ventilatoires à l'induction
- . adaptation au respirateur
- . réactions oculaires
- . mouvements involontaires
- . tolérance laryngée.

- avec une échelle de cotation de la qualité de narcose en quatre stades, comme sera vu au chapitre suivant.

Période du réveil

- réapparition des premiers réflexes

- . ventilation spontanée
- . déglutition
- . bucking

- mode d'apparition et qualité du réveil :

- . réponses aux stimulations et aux ordres simples
- . le temps de réveil ainsi limité, constitue, lorsqu'on l'ajoute au temps de perfusion, le temps de narcose.

2 - Paraclinique

a - Electrocardioscopie systématique

b - Biologique

I.V. : urée - ionogramme - protidémie - bicarbonates en pré et post-anesthésie
dosages du CT 1341 ou de ses dérivés plasmatiques

- . en pré et post-anesthésie
- . ainsi que toutes les 1/2 heures ou heures.

Intra-artérielle : gazométrie toutes les 1/2 heures ou heures par voie radiale.

Urines : pré, per, et post-opératoires recueillies en vue du dosage des dérivés urinaires du CT 1341.

Electro-encéphalogramme per-opératoire réalisé dans cinq cas en vue d'une étude:

- . des modifications électroencéphalographiques spécifiques du CT 1341
- . et du pouvoir cumulatif de cette drogue.

- Choix des patients

Notre étude a porté (sauf trois cas réalisés en chirurgie orthopédique) sur des sujets justiciables d'une intervention stomatologique ou maxillo-faciale de plus de 30 minutes, à savoir :

- extractions dentaires :
 - . multiples (34 cas)
 - . dents de sagesse incluses (7 cas)
- blocages maxillaires sur arcs de Jacquet (11 cas)
- ostéosynthèse maxillaire (11 cas)
- traumatismes faciaux (suspension zygomatique - disjonction crânio-faciale - fracture du malaire) - (5 cas).
- divers (4 cas).

En orthopédie ont été anesthésiés :

- 2 enclouages centro-médullaires pour fracture tibiale
- 1 ostéosynthèse fémorale.

Compte tenu de l'état trophique du sujet, l'âge minimal a été fixé à 12 ans. ont été écartés les contre-indications du CT 1341 : Imipraminiques, I.M.A.O., insuffisance hépatique avérée, H.T.A. (sauf 1 cas), tare cardio-vasculaire, asthme et sujets allergiques (par prudence, étant donné la discordance des opinions à ce sujet), sujets âgés, terrain instable.

- DETERMINATION DES DOSES UTILISEES

- Induction

La dose de 0,1 ml/Kg a été choisie en raison :

- de la profondeur de la narcose obtenue
- qui permettait en outre une intubation aisée sous anesthésie locale de la glotte.

Cette posologie est actuellement la dose conseillée par GLAXO, à la suite des constatations de nombreux Auteurs (27 - 74).

Nous l'avons testée dans une série préliminaire de 5 cas comportant :

- 2 extractions dentaires multiples
- 2 extractions de dents de sagesse
- 1 suture de fistule palatine.

En induction, le CT 1341 est donc administré à raison de 0,1 ml/Kg ; l'intubation est pratiquée sous locale, après quoi les patients sont ventilés manuellement sous 60 % de N2O et 40 % d'O2. L'entretien de l'anesthésie est assuré par des injections itératives de CT 1341, égales à la moitié de la dose d'induction et administrées toutes les 5 à 10 minutes environ selon les signes cliniques.

N°	Dose totale ml/Kg	Poids Kg	QN	TPe mn	TNc mn	TRe mn	DNc μl/Kg/mn	DPe μl/Kg/mn
1	0,41	55	3+	58	60	2	7	8
2	0,26	69	2+	30	40	10	6,5	9
3	0,22	59	3+	20	45	25	5	10
4	0,19	63	2+	35	40	5	5	7
5	0,32	64	2+	120	140	20	2,2	3

QN : Qualité de Narcose

TRe : Temps de Réveil

TPe : Temps de Perfusion

DNc : Dose de Narcose

TNc : Temps de Narcose

DPe : Dose de Perfusion

TABLEAU I

Aucun accident hypotensif ou bronchospastique n'a été constaté dans cette série préliminaire, pas plus que d'accès d'hypertonie paroxystique. MILHAUD et Coll. (78), pensent en effet que nombre de bronchospasmes décrits par certains ne sont en réalité que des accès d'hypertonie musculaire thoraco-abdominale, empêchant toute insufflation.

Dose d'entretien

1 - Caractéristiques de la dose recherchée

Elle devait :

- assurer une narcose suffisamment profonde
- tout en préservant un réveil rapide.

Nos temps de réveil peuvent paraître relativement longs, ils ont cependant été retrouvés par d'autres auteurs.

Par ailleurs, dans notre protocole l'arrêt du perfuseur est effectué à l'arrêt du geste chirurgical.

Aussi, semble-t-il nécessaire, dans l'utilisation pratique de notre protocole, d'arrêter le perfuseur entre cinq et dix minutes, avant la fin du geste chirurgical.

2 - Dose d'entretien initiale (D.E.I.)

Elle est extrapolée des résultats enregistrés au cours de notre série préliminaire de 5 cas, et exposée dans le tableau précédent.

La dose de perfusion a été considérée, c'est à dire le volume total de CT 1341 administré dans chaque cas, et rapporté au poids et à l'unité de temps.

La dose moyenne retenue (en écartant le sujet n° 5 étant donné la réduction importante de la DPe due à la longueur du temps de Perfusion) est de $9 \mu\text{l/Kg/mm}$, soit une vitesse de progression du piston de la seringue électrique de $1,2 \text{ mm/minute}$ pour un adulte de 75 Kg . Cette valeur correspond pour ce même poids à une consommation horaire de 8 ampoules de CT 1341.

Cette dose d'entretien est dite initiale, car chez tous nos patients, dès l'induction de la dose d'induction I.V. directe, le perfuseur a été mis en route, et réglé à $9 \mu\text{l/Kg/mm}$. Ensuite, comme il a été décrit au chapitre du protocole anesthésique, cette dose a été réduite au maximum, dans les limites d'une qualité de narcose compatible avec le geste chirurgical.

R E S U L T A T S

- PERFUSION A DEBIT CONSTANT
 - . Répartition des 75 sujets
 - . Facteurs de cette répartition
- EXPRESSION DES RESULTATS
 - . Echelle de cotation de la narcose obtenue
 - . Définitions
- TABLEAU SYNTHETIQUE DES 75 OBSERVATIONS
- RESULTATS (DONNEES)
 - . Par série
 - . Globaux
- DIAGRAMMES
- DONNES PARA-CLINIQUES
 - . Biologiques
 - . Dosages des dérivés du CT 1341
 - . E.E.G.

R E S U L T A T S

- PERFUSION A DEBIT CONSTANT

- Répartition des 75 sujets

Il est apparu nécessaire de scinder notre population de 75 sujets en quatre grandes séries définies par l'association de drogues utilisées.

- Série I : 19 cas avec CT 1341/N₂O 30 %/O₂
- Série II : 21 cas avec CT 1341/N₂O 30 %/O₂/Gallamine
- Série III : 10 cas avec CT 1341/O₂ pur/Gallamine
- Série IV : 25 cas avec CT 1341/N₂O 60 %/O₂/Gallamine.

Pour cette série IV, dans trois cas effectués en chirurgie orthopédique, la allylnortoxiférine (ALLOFERINE^o) a été utilisée à la place de la Gallamine.

- Facteurs de cette répartition

Série I : ces 20 cas ont été endormis selon le protocole initialement prévu. Mais l'apparition dans plusieurs cas de mouvements cloniques des extrémités avec toux et parfois agitation lors de l'exposition glottique au laryngoscope, nous a amenés à utiliser, dès l'induction effectuée au CT 1341 de la Gallamine à la dose de 1 mg/Kg.

Ainsi a été réalisée la série II où malgré une amélioration des résultats sur la même dose (voir plus haut), l'analgésie restait insuffisante en dépit de l'administration concomitante de N₂O. En effet, la constatation de fuites au niveau du circuit d'administration de ce gaz, explique que seul un pourcentage de 30 %, infrathérapeutique, ait été insufflé à l'encontre des 60 % escomptés.

La série III en O₂ pur, vise à situer l'incidence effective des 30 % de N₂O sur l'analgésie per-opératoire de la série II. Celle-ci est minime, comme on pouvait s'y attendre, et comme l'attestent les résultats envisagés plus haut, mais elle existe cependant.

Série IV : réalisée dans des conditions optimales, elle porte sur 25 sujets.

Nous n'avons pas jugé utile de réaliser une série avec CT 1341 seul et 02 par, si on aurait pu trouver son intérêt en comparaison de la série I. En effet, comme on le verra dans les tableaux numériques qui suivent, la dose nécessaire à la réalisation d'une telle série aurait dû être plus importante que celles déjà utilisées en I et III, lesquelles étaient nettement supérieures aux doses admises en pratique.

- EXPRESSION DES RESULTATS

- Echelle de cotation de la narcose obtenue

4 degrés ont été retenus (d'après TCHAOUSSOF - 114)

- 4 + (- Parfaite narcose
 (- Absence de mouvements parasites
- 3 + (- Petits mouvements distaux
 (- Pas de perturbation du geste chirurgical
- 2 + (- Mouvements plus prononcés
 (- Entrave du geste chirurgical
- 1 + (- Chirurgie impossible
 (- Echec du CT 1341.

- Définitions utilisées

1 - Temps de Perfusion (TPe)

Durée d'administration du CT 1341, c'est à dire :

- . de l'induction
- . à l'arrêt du geste chirurgical, instant où le perfuseur est stoppé.

2 - Temps de Narcose (TNc)

C'est le TPe, additionné du TRe (temps de réveil).

3 - Dose de Perfusion (DPe)

Quantité en $\mu\text{l/Kg/minute}$ de CT 1341 administré, rapportée au TPe et à l'unité de poids.

4 - Dose de Narcose (DNc)

Dose totale administrée ramenée au TNc et au poids.

III - TABEAU SYNTHETIQUE DES 75 OBSERVATIONS

Légende : TPe = Temps de Perfusion

TNc = Temps de Narcose

TRe = Temps de Réveil

DPe = Dose de Perfusion

DNc = Dose de Narcose

TABLEAU 2

SERIE	NUMERO	SEXE	AGE (AN)	POIDS (Kg)	T _{Pe} (mn)	T _{Nc} (mn)	T _{Re} (mn)	T. 1e REFLEXE (mn)	DOSE INDUCTION (ml)	DOSE ENTRETIEN (ml)	DOSE TOTALE (ml)	DOSE TOTALE (ml/Kg)	D _{Pe} (μl/Kg/mn)	D _{Nc} (μl/Kg/mn)	GALLAMINE	TOXIFERINE	T.A.	POULS	CIRC. CAPILLAIRE	VD VEINEUSE	INCIDENTS (Rash - Vomissements - hoquet)	GPE SANGUIN	QUALITE DE NARCOSE	MVTS INVOLONTAIRES	REVEIL (lent - calme - agité - rapide)	LATENCE DE NARCOSE (secondes)
I	1	F	19	60	20	40	20	25	9	14	23	0,39	19,5	9,7			→	↑	B	0	0	A1	3+	++	L.A.	
	2	F	23	65	18	37	19	24	6,5	12,5	29	0,44	24	11			↑	↑	B	+	0	0	4+	+	L.C.	
	3	M	31	87	27	46	19	12	9	20	29	0,33	12	7			↑↑	↑	B	0	0	0+	3+	+	R.C.	30
	4	F	52	69	33	54	21	12	7	18	25	0,3	9	6			↑↑	↑	B	+	0	0-	3+	0	L.A.	25
	5	M	25	76	88	110	22	1	8	34	42	0,54	6,1	4,8			→	↑	B	0	0	A1	3+	0	L.C.	25
	6	M	48	55	45	75	30		6	25	31	0,56	12	7,7			↑	↑	B	+	0	A2	4+	+	L.C.	45
	7	F	15	50	56	78	22	2	5	19	24	0,48	8,5	6,1			↑	↑	B	+	0	0	4+	+	L.C.	45
	8	M	20	60	66	91	25	7	6	32	38	0,53	9,5	7			→	↑	B	+	0	0+	2+	+	A.L.	30
	9	M	18	73	170	195	25	15	8	81	89	1,2	7,5	6,5			↑	↑	TB	+	0	0+	2+	+	L.A.	30
	10	M	29	65	33	68	35	35	7	30	37	0,57	17	8			→	↑	B	0	H	0-	4+	+	L.C.	30
	11	F	42	45	24	54	30	12	5	10	15	0,33	13	6,1			↑↑	↑	B	0	0	A1	3+	+++	L.	27
	12	F	54	66	21	34	13	5	7	9	16	0,24	26	7			↑↑	↑	B	0	0	A1	3+	0	R.	20
	13	M	22	63	39	69	30	10	7	22	29	0,46	12	6,6			↑	↑	B	0	H	A1	+	+++	L.	30
	14	M	26	60	18	40	22	5	7	8	15	0,25	14	6,2			↑	↑	B	0	0	A1	2+	+	L.C.	30
	15	M	38	71	36	57	21	5	8	26	34	0,48	13	8			→	↑	B	0	H	A1	2+	++	R.A.	30
	16	F	19	47	44	53	9	3	5	13	18	0,38	8,6	7,1			↑	↑	B	0	H	0-	4+	+++	R.A.	25
	17	M	65	62	40	61	21	4	7	18	25	0,4	10	6			↑↑	↑	B	0	R	A1	3+	+++	R.C.	45
	18	F	62	58	30	63	33	20	7	15	22	0,37	12	6			↑↑	↑	B	0	0	0+	3+	+	L.C.	35
	19	M	16	50	65	74	9	8	6	25	31	0,62	9	8			→	↑	B	0	H	0+	3+	+++	R.A.	30

TABLEAU 3

II	SERIE	
	NUMERO	SEXE
20	20	F
21	64	M
22	24	M
23	67	F
24	55	F
25	21	F
26	18	M
27	19	M
28	54	M
29	24	M
30	26	M
31	21	M
32	26	M
33	41	M
34	20	M
35	65	F
36	20	M
37	18	M
38	36	M
39	27	M
61	56,5	
50	30	
72	59	
22	29	
9	13	
7	6	
25	17	
32	23	
0,52	0,4	
10	13	
7,2	6,9	
80	60	
	GALLAMINE	
	TOXIFERINE	
	T.A.	
	POULS	
	CIRC. CAPILLAIRE	
	VD VEINEUSE	
	INCIDENTS (Rash - Vomissements - Hoquet)	
	GPE SANGUIN	
	QUALITE DE NARCOSE	
	MVTS INVOLONTAIRES	
	REVEIL (Lent - Calme - Agité - Rapide)	
	LATENCE DE NARCOSE (secon des	

TABLEAU 4

SERIE	NUMERO	SEXE	AGE (AN)	POIDS (Kg)	TPe (mn)	TNc (mn)	TRe (mn)	T. 1e REFLEXE (mn)	DOSE INDUCTION (ml)	DOSE ENTRETIEN (ml)	DOSE TOTALE (ml)	DOSE TOTALE (ml/Kg)	DPe (μ l/Kg/mn)	DNc (μ l/Kg/mn)	GALLAMINE	TOXIFERINE	T.A.	POULS	CIRC. CAPILLAIRE	V.D. VEINEUSE	INCIDENTS (Rash - Vomissements - Hoquet)	GPE SANGUIN	QUALITE DE NARCOSE	MVTS INVOLONTAIRES	REVEIL (Lent - Calme - Agité Rapide)	LATENCE DE NARCOSE (secou den
III	41	M	30	85	30	57	27	12	10	15	25	0,28	9,3	5	80		↓	↑	B	0	0	A2B+	2 +	++	L.	40
	42	M	49	70	42	69	27	7	7	20	27	0,38	9	5,5	80		↓	↑	B	+	0	A2 +	3 +	+	L.	30
	43	M	57	55	35	56	21	7	6	14	20	0,36	10	6,5	80		↓	↑	B	0	R	B +	3 +	+	A.	15
	44	M	30	65	57	72	15	8	7	22	29	0,44	7,7	6,1	80		↑	↑	B	0	0	0 +	3 +	++	R.C.	25
	45	M	11,5	28	24	64	40	10	4	8	12	0,42	17	6,5	40		↑	↓	B	0	0	0 +	3 +	+	L.	20
	46	F	23	50	70	85	15	5	5	33	38	0,76	10	8,9	60		↑	↑	B	0	0	0 -	2 +	++	A.	25
	47	M	27	64	30	47	17	3	7	13	20	0,31	10	6,6	60		↑	↑	B	+	H	A1 +	3 +	+	L.C.	25
	48	M	30	69	24	39	15	5	7	9	16	0,23	9,5	5,8	70		↑	↑	B	+	0	0 +	3 +	+	L.C.	30
	49	F	30	74	34	52	18	2	8	10	18	0,24	7,06	4,06	80		↑	↑	B	+	0	B +	3 +	++	A.	20
	50	F	33	60	60	85	25	14	6	28	34	0,56	9,3	6,5	60		↑	↑	B	+	R H	0 +	4 +	0	L.	20

TABLEAU 5

SERIE	
NUMERO	
SEXE	
AGE (AN)	
POIDS (Kg)	
TPe (mn)	
TNc (mn)	
TRe (mn)	
T. 1e REFLEXE (mn)	
DOSE INDUCTION (ml)	
DOSE ENTRETIEN (ml)	
DOSE TOTALE (ml)	
DOSE TOTALE (ml/Kg)	
DPe (µl/Kg/mn)	
DNc (µl/Kg/mn)	
GALLAMINE	
TOXIFERINE	
T.A.	
POULS	
CIRC. CAPILLAIRE	
VD VEINEUSE	
INCIDENTS (Rash - Vomissements - Hoquet)	
GPE SANGUIN	
QUALITE DE NARCOSE	
MVTS INVOLONTAIRES	
REVEIL (Lent -Calme Agité - Rapide)	
LATENCE DE NARCOSE (secondes)	

RESULTATS (DONNEES)

Par séries

1 - Série I (CT 1341/N20 30 %/02)

a - données numériques

Cette série comporte 19 sujets, dont :

- . 8 femmes
- . 11 hommes

Le diagramme des âges oscille de 15 à 65 ans, pour une moyenne de 40 ans.

La dose totale en ml de CT 1341 administrée varie de 15 à 89 ml, soit 52 ml en moyenne.

Le temps d'apparition du premier réflexe s'étage de 1 à 35 minutes, la moyenne est de 11 minutes.

Le tableau suivant (page 58) donne les principales données numériques de cette série :

Il y apparaît en particulier :

- la dose de narcose moyenne nécessaire pour entretenir une anesthésie correcte de 7,6 μ l/Kg/minute, pour des extrêmes allant de 4,8 à 11 μ l/Kg/minute.

- le temps de réveil moyen, de 22 minutes passant de 9 à 35 minutes toujours dans ses valeurs extrêmes, et qui traduit les exigences du protocole (arrêt du perfuseur à l'arrêt du temps chirurgical).

b - données qualitatives

La qualité de narcose a été :

- . bonne dans 4 cas
- . moyenne, avec mouvements distaux dans 9 cas
- . très médiocre dans 5 cas
- . nulle dans 1 cas, seul échec enregistré d'ailleurs dans ce travail.

	de Cas	Cas	sup		inf	sup		inf	sup		inf	sup		inf	sup		inf	sup		inf
			sup	inf		sup	inf		sup	inf		sup	inf		sup	inf		sup	inf	
GLOBALE	19		87	45	18	170	47	195	34	9	26	6,1	11	4,8	7,6					
			62					114		22	20									
4 +	4	20	65	47	18	56	37	98	37	9	24	8,5	11	6,1	8,05					
			56,75					59		21	14,52									
3 +	9	50	87	45	20	80	34	110	34	9	26	6,1	9,7	4,8						
			57,29					50		18	19,76			6,06						
2 +	5	25	73	50	18	170	67	195	40	21	14	7,5	8	6,2						
			63,80					91		24	11,20			7,08						
1 +	1	5	63		39			69		30	12			6,6						

TABIEAU 6

Nota : Le fait qu'un seul patient soit présent en QN 1 explique que dans chaque paramètre, dans la ligne QN 1+, ne soit figuré qu'un chiffre à la place des trois habituels (sup. inf. moy.) rencontrés pour les autres QN

SERVATION N° 13

BER Jean-Philippe, 22 ans, 63 Kg, sans antécédents notables, excepté un tabagisme (modéré).

Induction avec 7 ml de CT 1341, suivie d'une montée tensionnelle nette, avec tachycardie, cependant que des clonies très importantes lors de l'exposition de la glotte, empêchent l'intubation et nécessitent l'emploi de curares (Gallamine). L'anesthésie s'installera alors, mais des clonies prononcées seront présentes durant toute la durée du geste chirurgical.

- Dans 16 cas, des mouvements cloniques sont apparus dès l'induction au CT 1341, mais se sont estompés à mesure que s'allongeait la durée de l'anesthésie.

- 5 cas de hoquet et un cas de rash cutané transitoire ont été relevés

- La pression artérielle n'est jamais abaissée dans cette série à l'induction.

Elle se trouve inchangée dans 7 cas

augmentée dans 12 cas, dont 7 montées tensionnelles importantes.

- Une observation de surdosage accidentel par défaut de réglage du perfuseur a permis d'évaluer la tolérance au CT 1341:

SERVATION N° 10

BOU. Jean-Jacques, 29 ans, 65 Kg, pas d'antécédents notables.

- 26 ml de CT 1341 sont injectés en 10 minutes (soit plus de 5 ampoules).

- Il ne s'ensuit aucune chute tensionnelle, le temps de réveil est allongé mais les suites sont normales.

- Temps de perfusion : 35 minutes, Temps de Narcose : 68 minutes, Temps de Réveil : 35 minutes

- ml/Kg = 0,57 ml/Kg.

Une observation d'administration du CT 1341, chez une malade hypertendue est relevée également dans cette série en raison du paroxysme hypertensif à 25 présenté:

SERVATION N° 18

DEL. Madeleine , 62 ans, 68 Kgs

Antécédents : H.T.A. traitée par ALDOMET® : 2 comprimés/jour, qui avait été stoppé quinze jours avant l'intervention.

Lors de l'examen pré-anesthésique sa TA est à 19/10, l'E.C.G. montre une ~~classe~~
te hypertrophie ventriculaire gauche.

- Induction : 7 ml de CT 1341

La T.A. étant de 17/11 juste avant cette injection

- 10 minutes après l'induction la T.A. monte à 22/14 puis à 25/17.

Elle ne redevient normale qu'au réveil, une perfusion d'hydergine ayant été
branchée (par principe) devant ces manifestations.

- Les suites sont sans séquelles, la malade ne se plaignant que de céphalées au
réveil.

Enfin, :
• la circulation capillaire est toujours satisfaisante quelque soit
la durée de l'intervention, l'innocuité veineuse du CT 1341 est
totale dans cette première série
• la veino-dilatation a été franche dans six cas.

2 - Série II (CT 1341/Gallamine/N2O 30%/O2)

a - données numériques

Cette série comporte 21 sujets dont

- 6 femmes
- 15 hommes.

Le diagramme des âges varie de 15 à 67 ans, pour une moyenne de 41 ans.

La dose totale de CT 1341, administrée varie de 15 à 90 pour une moyenne de
52,5 ml.

Le temps d'apparition du premier réflexe s'étage de 3 à 13 minutes, soit 8 minu-
s en moyenne.

Les principales données numériques de cette série sont fournies par le tableau
avant (p 61).

Il y apparait :

- que la dose de narcose moyenne est de $6,15 \mu\text{l/Kg/minute}$, pour des extrêmes,
3 à $13 \mu\text{l/Kg/minute}$, le patient mettant 7 à 35 minutes pour se réveiller, la moyenne se
quant vers 21 minutes

QN	Nbre de Cas	%	POIDS		Tps. PERE.		TNC		TRE		DPe		DNa	
			sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf
GLOBALE ■	21		92	50	261	30	298	46	37	7	18	4	13	3
			64,19		77		172		21		9,35		6,15	
4 + ■	6	30	80	55	261	22	298	58	37	11	16	5	6,3	3,2
			65,50		113		140		22		7,96		10	
3 + ■	12	55	92	45	155	30	185	46	30	7	18	6	13	5,6
			68,72		76		99		21		10,61		7,48	
2 + ■	3	15	75	55	78	45	99	66	30	21	14	9,3	9,5	5,6
			63,33		56		80		24		10,90		7,43	
1 +	0	0												

TABLEAU 7

b - données qualitatives

Qualité de narcose :

- . satisfaisante dans 6 cas
- . moyenne dans 12 cas
- . médiocre dans 2 cas
- . aucun échec dans cette série II.

Effets secondaires :

- . 13 cas de mouvements cloniques à l'induction
- . 7 cas de hoquet et 3 rashes cutanés (donc au total série médiocre qualitativement, par défaut d'analgésie vraisemblable).

Sur le plan tensionnel à l'induction :

- . 5 cas d'hypotension modérée
- . 2 cas où la pression artérielle ne fut pas modifiée
- . 14 cas de montée tensionnelle.

La tachycardie est la règle.

Un cas d'hypotension sévère est à signaler dans cette série :

RVATION N° 35

BRA . Léonie, 65 ans, 56 Kg

Antécédents : diabète gras, équilibré sous DIAMICRON° (Gly : 0,92 en per-opératoire.

Induction 6 ml de CT 1341, suivis de 60 mg de Gallamine.

La T.A. de 14/8 (pouls 64) en pré-opératoire, chute en 5 minutes de façon rapide-progressive à 5 de maxima. Elle est restaurée rapidement sous remplissage (PLASMION°) hydrocortisone ; à 5 minutes, elle est remontée à 10 de maxima.

L'E.C.G. n'est pas modifié, excepté une tachycardie sinusale à 120 à l'induction.

Dose d'entretien : 14 ml soit 20 ml en tout de CT 1341, c'est à dire 0,36 ml/Kg.

DPe : 19,5 µl/Kg/minute

DNc : 9,7 µl/Kg/minute

TPe : 20 minutes

TNc : 40 minutes

Le malade se réveille en 20 minutes, sans séquelle aucune.

L'inocuité veineuse est vérifiée dans cette série ; la circulation capillaire satisfaisante, et la veino-dilatation franche dans 12 cas.

3 - Série III (CT 1341/Gallamine/02)

a - données numériques

Série de 10 sujets (3 femmes et 7 hommes) de 11,5 à 57 ans, soit une moyenne d'âge de 34 ans.

La dose totale de CT 1341 administrée a été de 16 à 38 ml, en moyenne 27 ml, temps du premier réflexe variant de deux à quatorze minutes, en moyenne huit minutes.

Les principales données numériques sont consignées dans le tableau suivant (p64).

La dose de narcose moyenne est de 6,14 μ l/Kg/minute et varie de 4 à 8,9 μ l/Kg/min. sur les extrêmes ; le patient se réveille en 21 minutes en moyenne, et ce temps de réveil varie de 8 à 40 minutes.

QN	Nbre de Cas	%	POIDS		Tps. PERF.		TNc		TRe		DPe		DNc	
			sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf
Globale	10		85	28	60	24	85	22	40	8	17	7,7	8,9	4
			62		40		53		21		9,85		6,14	
4 +	1	10	60		60		85		25		9		6,5	
3 +	6	60	70	28	57	24	72	39	40	8	17	7,7	6,6	5,5
			58,50		35		57		21		10		6,16	
2 +	3	30	85	50	70	30	85	22	27	15	10	7	8,9	4
			69,66		44		64		20		8,76		5,96	
1 +	0	0												

TABLEAU 8

b - données qualitatives

Qualité de narcose :

- . bonne dans 1 cas
- . moyenne dans 6 cas
- . médiocre dans 3 cas
- . aucun échec du CT 1341.

Effets secondaires :

- . clonies des extrémités dans 9 cas sur 10 à l'induction
- . 2 rashes transitoires et 2 hoquets.

Sur le plan tensionnel :

- . 4 cas de chute tensionnelle
- . 1 cas où la T.A. est inchangée
- . 5 cas de montée tensionnelle.

Aucun incident n'est à signaler dans cette série III.

- Enfin :
- . la circulation capillaire est toujours satisfaisante
 - . 5 cas de veino-dilatation franche sont relevés ici
 - . l'innocuité veineuse est totale.

4 - Série IV (CT 1341/Gallamine/N2O 60 %/O2)

a - données numériques

Série de 25 sujets (9 femmes, 16 hommes) de 16 à 61 ans, soit 38 ans en moyenne.

La dose totale de CT 1341 administrée et exprimée en millilitres a été de 19 à en moyenne 60 ml. Le temps de réapparition du premier réflexe varie entre 0 (immédiat) 5 minutes, soit 7 minutes en moyenne.

Le tableau suivant (p 66) montre les principales données numériques.

La dose moyenne de narcose nécessaire à l'entretien d'une anesthésie correcte de 5,4 μ l/Kg/minute pour des extrêmes oscillant entre 3,1 et 9,2 μ l/Kg/minute.

Le temps de réveil est de 17 minutes en moyenne et varie ici de 4 à 33 minutes.

QN	Nbre de cas	% cas	POIDS		Tps. PERF.		TNc		TRe		DPe		DNc	
			sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf
GLOBALE ■	25		102	40	274	33	278	44	33	4	13	3,8	9,2	3,1
			62,52		100		161		17		7,75		5,4	
4 + ■	18	72	102	48	274	33	278	49	27	4	10	3,8	6,8	3,1
			66		112		134		16		6,17		5,10	
3 + ■	7	28	59	40	198	46	206	44	33	7	13	6,9	9,2	5,4
			52,14		27		95		21		10,78		7,12	
2 + ■	0	0												
1 +	0	0												

TABEAU 9

b - données qualitatives

Qualité de narcose :

- . satisfaisante dans 18 cas
- . moyenne dans 9 cas
- . aucune observation ou celle-ci ait été médiocre ou nulle.

Effets secondaires enregistrés :

- . 14 cas de mouvements cloniques à l'induction
- . 4 cas de rashes et 1 cas de hoquet
- . pression artérielle
 - 12 cas de diminution tensionnelle à l'induction
(22% pour la maxima ; 12 % pour la minima)
 - 2 cas où elle est inchangée
 - 11 cas où elle est ascensionnée
(17% pour la maxima ; 19% pour la minima).

Aucun incident n'est apparu dans cette série.

Par ailleurs :

- . la circulation capillaire est toujours bonne
- . la veino-dilatation apparaît dans 15 cas
- . l'innocuité veineuse est ici aussi totale.

Résultats globaux

1 - Sur le plan quantitatif

Notre série de 75 sujets était composée de :

- 26 femmes
- 49 hommes,

âgés de 11 à 67 ans.

D'après les deux tableaux suivants (page 68 - page 69), il apparaît que la série IV, effectuée sous N2O à 60 % et curares, compte le plus fort pourcentage de narcoses satisfaisantes (18 sur 25), elles-mêmes réalisées avec des DNe nettement inférieures, à qualité de narcose égale aux séries précédentes.

Une étude statistique compare dans un chapitre suivant ces différences.

TABLEAU RECAPITULATIF DES 4 SERIES (QUELLE QUE SOIT QN)

QN	Nbre de cas	%	POIDS		Tps. PERF		TNC		TRe		DPe		DNc	
			sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf	sup	inf
I	GLOBALE	19	87	47	170	18	195	34	35	9	26	6,1	11	4,8
II	GLOBALE	21	92	64,19	261	30	298	46	37	7	18	4	13	3
III	GLOBALE	10	85	28	60	24	85	22	40	8	17	7,7	8,9	4
IV	GLOBALE	25	102	40	274	33	278	44	33	4	13	3,8	9,2	3,1
			62,52	100			161		17			7,75	5,4	
			102	28	274	18	298	22	40	4	26	3,8	13	3

TABLEAU 10

4 + ♠	4	20	65 56,75	47	56	18	78	37	35	21	9	24	8,5 14,52	11 8,05	6,1
3 + ♠	9	50	87 57,29	45	88	20	110	34	33	18	9	26	0,1 19,76	9,7 6,06	4,8
2 + ♠	5	25	73 63,80	50	170	18	195	40	30	24	21	14	7,5 11,2	8 7,08	6,2
1 + ♠	1	5	63			39	69			30		12		6,6	
4 + ♠	6	30	80 65,5	55	261	22	298	58	37	22	11	16	5 7,96	6,3 10	3,2
3 + ♠	12	55	92 68,72	45	155	30	185	46	30	21	7	18	6 10,61	13 7,48	5,6
2 + ♠	3	15	75 63,33	55	78	45	99	66	30	24	21	14	9,3 10,90	9,5 7,43	5,6
1 + ♠	0	0				56	80								
4 + ♠	1	10	60		60		85		25			9		6,5	
3 + ♠	6	60	70 58,50	28	57	24	72	39	40	21	8	17	7,7 10	6,6 6,16	5,5
2 + ♠	3	30	85 69,66	50	70	30	85	52	27	20	15	10	7 8,76	8,9 5,96	4
1 + ♠	0	0													
4 + ♠	18	72	102 66	48	274	33	278	49	27	16	4	10	3,8 6,17	6,8 5,10	3,1
3 + ♠	7	28	59 52,14	40	198	46	206	44	33	21	7	13	6,9 10,78	9,2 7,12	5,4
2 + ♠	0	0													
1 + ♠	0	0													
EXTREMES			102	28	274	18	298	34	40	4		26	3,8	13	3,1

I

II

III

IV

2 - Sur le plan qualitatif

La narcose est toujours obtenue après un temps de latence d'induction court. Celui-ci est en moyenne de 25 secondes pour des valeurs extrêmes allant de 50 à 15 secondes.

a - qualité de narcose

Compte-tenu de l'échelle de cotation précédemment définie, on note :

- . 29 narcoses 4 +
- . 34 narcoses 3 +
- . 11 narcoses 2 +
- . 1 échec du CT 1341 (Nc 1 +)

b - effets secondaires

A l'induction

Les clonies sont fréquentes (52 cas, soit 69 % des cas) mais n'entraînent que peu le déroulement de l'anesthésie.

L'intubation est en effet le plus souvent aisée (2 cas d'intubation malaisée), même en l'absence de curare où l'anesthésie locale de la glotte est suffisante.

Dans aucun cas, nous ne nous sommes heurtés :

- . à un spasme glottique
- . ou a des difficultés pour placer le malade sous respirateur ; cette absence de spasme glottique constitue donc une des grandes qualités du CT 1341 par rapport aux autres produits utilisés notamment le penthiobarbit

Incidents à l'induction :

- 10 cas de rashes ont été rencontrés.

Il s'est toujours agi de placards érythémateux disparaissant sans séquelles de façon spontanée et rapide ; ils sont localisés au niveau des épaules et du thorax (face antérieure).

- 15 cas de hoquet sont à signaler ; ils sont également transitoires

- aucun cas de nausées ou de vomissements n'est relevé.

Effets ventilatoires :

Aux doses d'induction utilisées, pour le CT 1341 (0,1 ml/Kg) et avant l'injection du curare, (pour les séries en comportant), on note :

- . 8 cas d'hyperventilation
- . 3 cas d'eupnée
- . 64 cas d'apnée (soit 85 % des cas)

dont le contrôle au masque est toujours aisé.

Sur le plan cardio-vasculaire :

L'E.C.G. n'a jamais été modifié de façon pathologique.

Modifications de la fréquence cardiaque :

est toujours présente une tachycardie à l'induction, même dans la série sans curares (page 72) ; il est remarquable que cette tachycardie survienne quelles que soient les variations tensionnelles enregistrées.

L'accélération du rythme cardiaque est en moyenne de 37 % par rapport à la fréquence notée en pré-anesthésie.

Selon l'utilisation ou non de curare (45) :

Les variations de la fréquence cardiaque sont sensiblement identiques (tableau page 72) ; la Gallamine, curare réputé tachycardisant ne nous paraît donc pas responsable de la tachycardie observée à l'induction dans les séries II, III et IV.

3. Dans le tableau de la page 72 on note une valeur de départ moyenne de la fréquence cardiaque 120, donc anormalement élevée (anxiété ?).

Modifications de la pression artérielle :

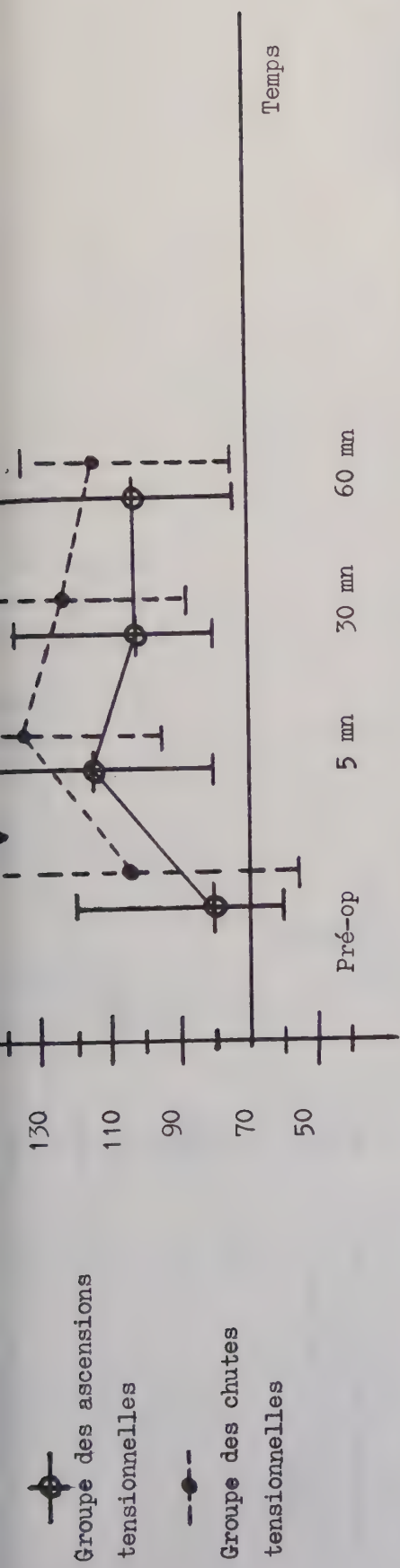
- quelle que soit la série (tableau page 73), on relève :

- * 56 % de montées tensionnelles à l'induction, soit des augmentations :
 - . pour la systolique de 38 %
 - . pour la diastolique de 50 % (pourcentages moyens).
- * 6 % de cas où la pression artérielle n'est pas modifiée
- * 38 % de chutes tensionnelles :
 - . pour la systolique de 10 %
 - . pour la diastolique de 8 %.

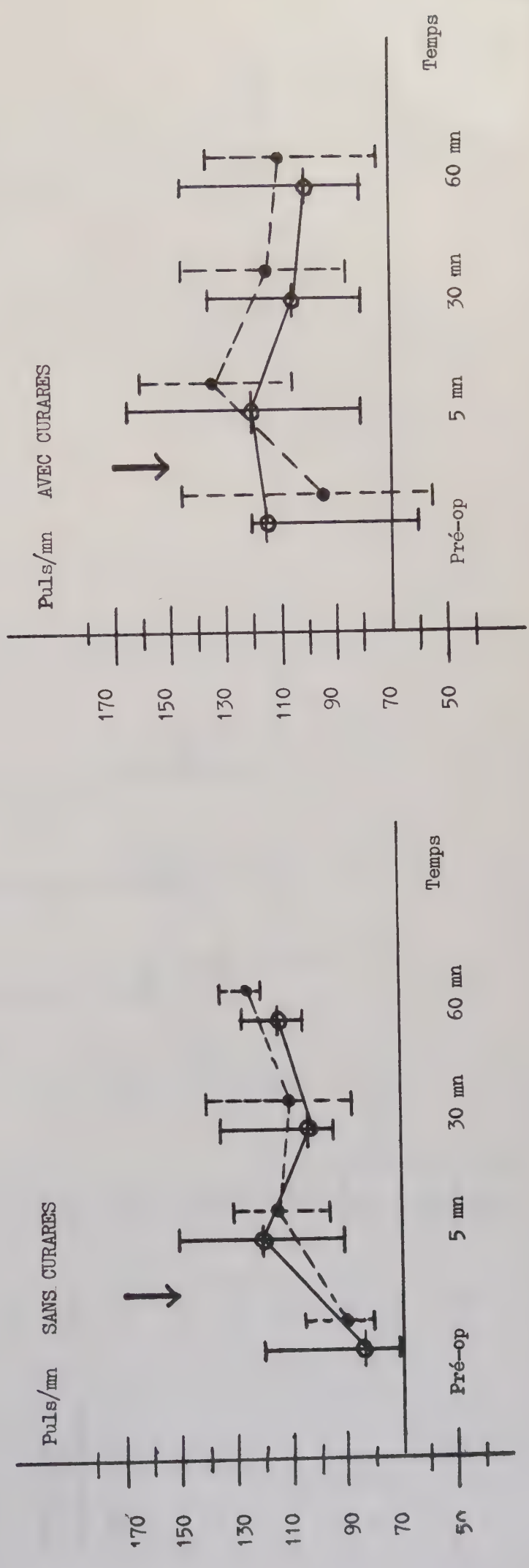
même la pression artérielle n'a pas subi de modification sensible qu'il y ait ou non des curares à l'induction.

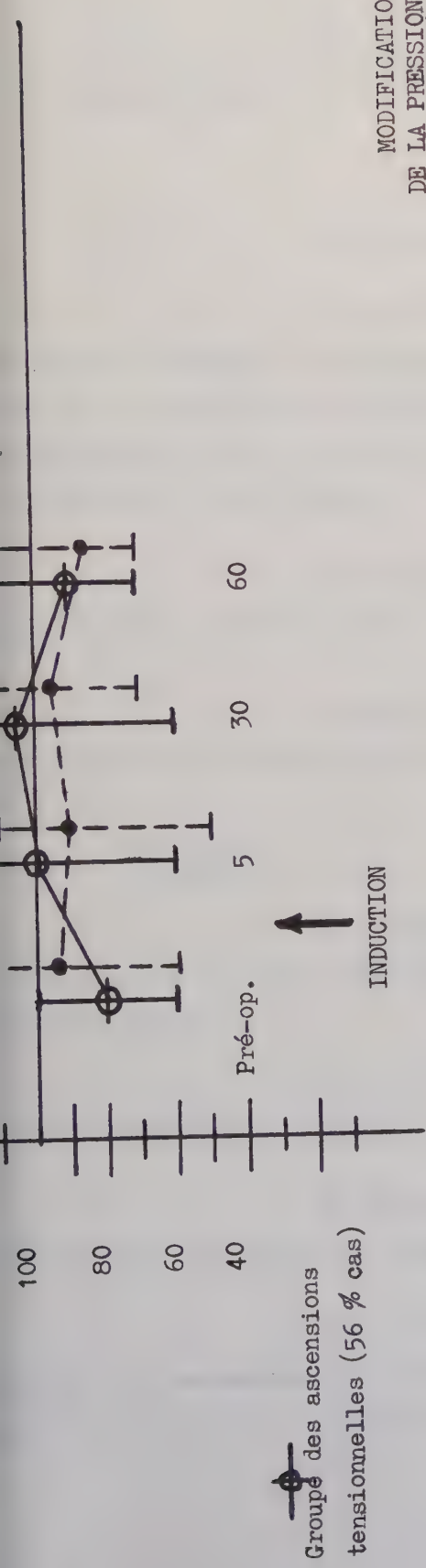
Au total, deux éléments nous paraissent notables sur le plan hémodynamique après 1 ml/Kg de CT 1341 :

- . modeste chute tensionnelle à l'induction, qui permet de conseiller le CT 1341 chez les "mauvais risques" en particulier cardio-vasculaires, à la suite des travaux de DUVAL (47),
- . tachycardie quasi-constante à l'induction, sans répercussions hémodynamiques notables.

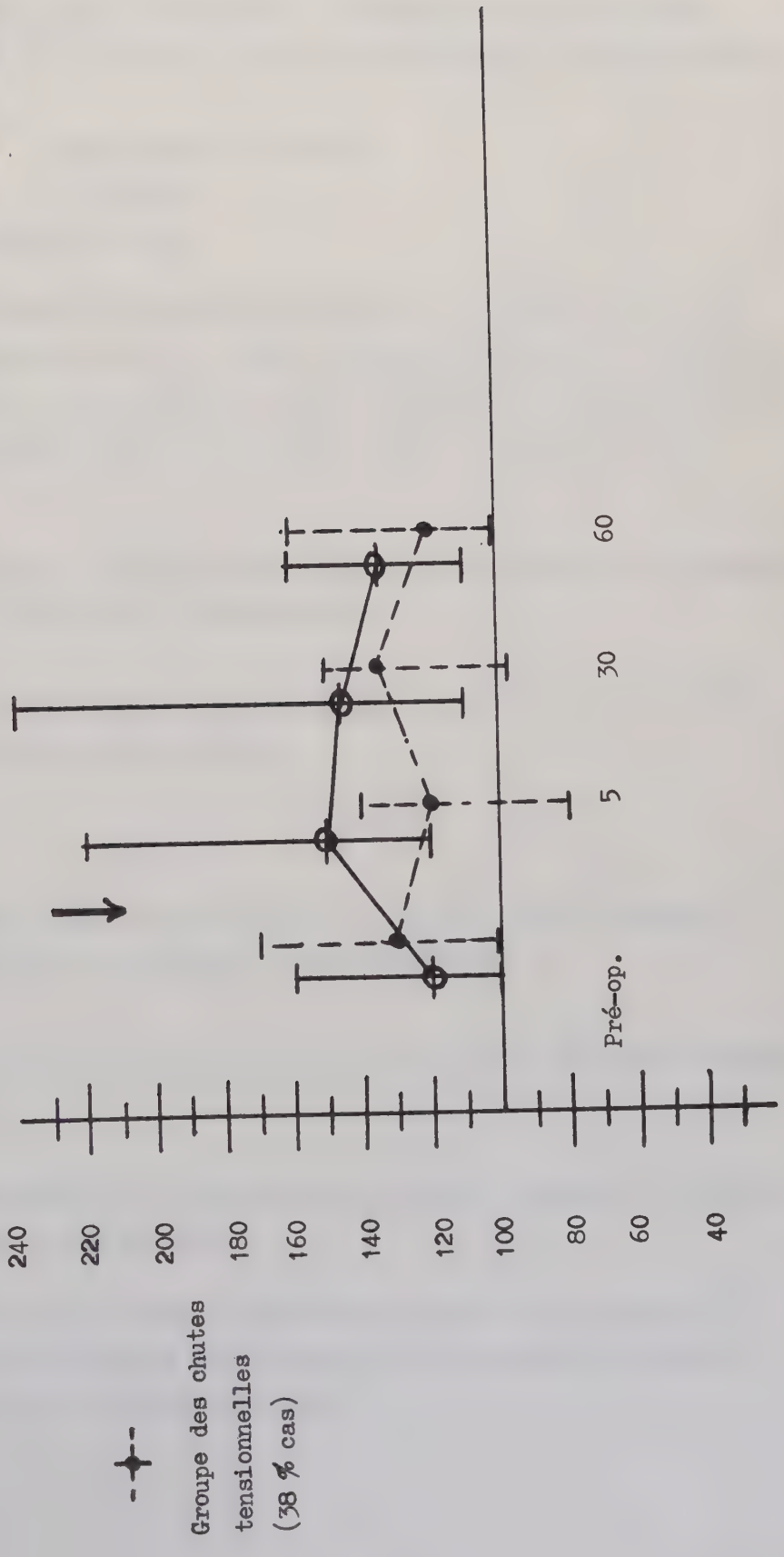


INFLUENCE DES CURARES





MODIFICATIONS GLOBALES
DE LA PRESSION ARTERIELLE



Temps (min.)
(P.A. SYSTOLIQUE)

La perte des réflexes pupillaires est plus lente à obtenir : après une disposition intermédiaire, mais réactive à la lumière, la pupille se fixe en myosis vers la dixième minute (voir document photographique).

Entretien

Les modifications tensionnelles contemporaines de l'induction interviennent pas sur l'évolution des courbes de pression artérielle de la phase d'entretien, lesquelles sont :

- . sensiblement homologues
- . et stables

(voir tableau page 73).

La myorelaxation massétérine a toujours été satisfaisante, même avec des curares. Cependant l'utilisation du CT 1341 à débit constant en chirurgie orthopédique nécessite la réinjection de curares, vu la présence de petits mouvements cloniques distaux, la myorelaxation moins satisfaisante, comme nous l'avons observé dans nos trois cas, effectués en Stomatologie.

La circulation capillaire est toujours satisfaisante, les extrémités restent chaudes, quelle que soit la durée de l'intervention.

L'innocuité du CT 1341 est totale sur le plan veineux, une vasodilatation veineuse franche est observée dans 38 cas.

Le réveil

Relativement lent, compte tenu du protocole, il est retrouvé : agité dans 19 cas, avec gémissements et recherche de l'orthostatisme ailleurs calme.

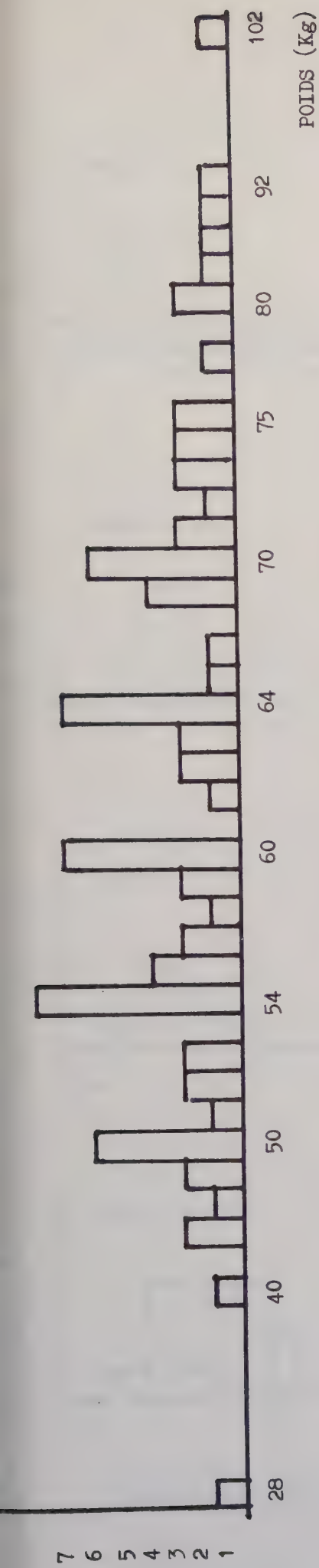
Dès cette phase d'agitation passée, il est très rapidement complet et clair en moins de 30 minutes.

En Stomatologie, où la chirurgie est réputée algogène, la douleur post-opératoire est pourtant modérée sous CT 1341.

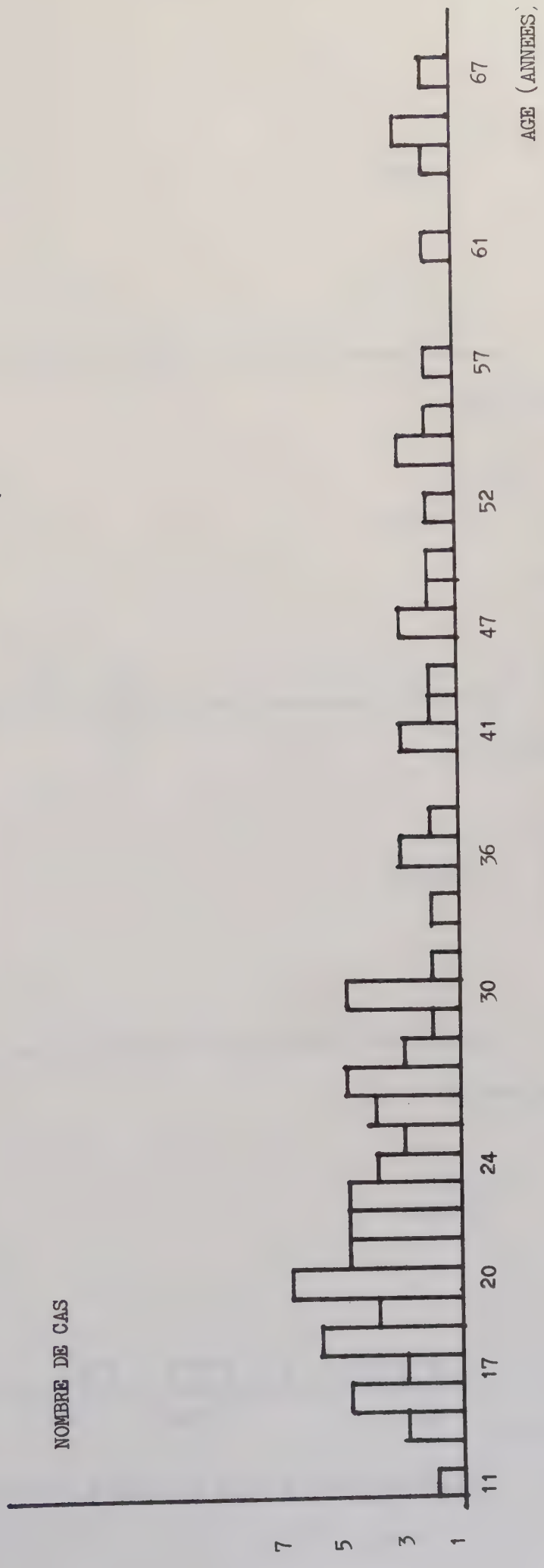
Dans 1 cas de chirurgie orthopédique, nous avons par contre dû injecter 1 mg de Dextromoramide pour calmer le sujet (réveillé) qui souffrait de façon importante. Point ne fut le cas donc pour la Stomatologie.

Aucun accident mettant en jeu la vie du patient, soit en per ou t-anesthésie, n'a été déploré ; les trois observations décrites précédemment ne font t en effet que d'incidents qui ont été contrôlés sans problème, ni séquelles d'aucune te.

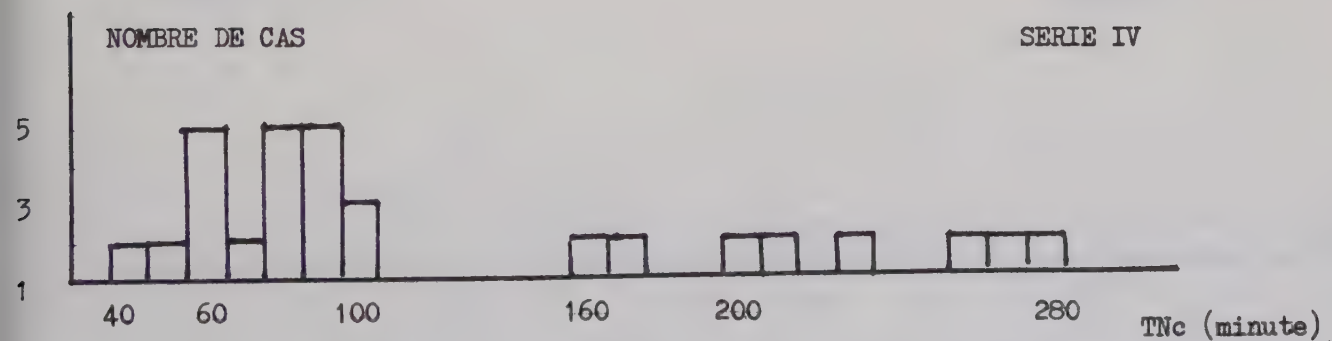
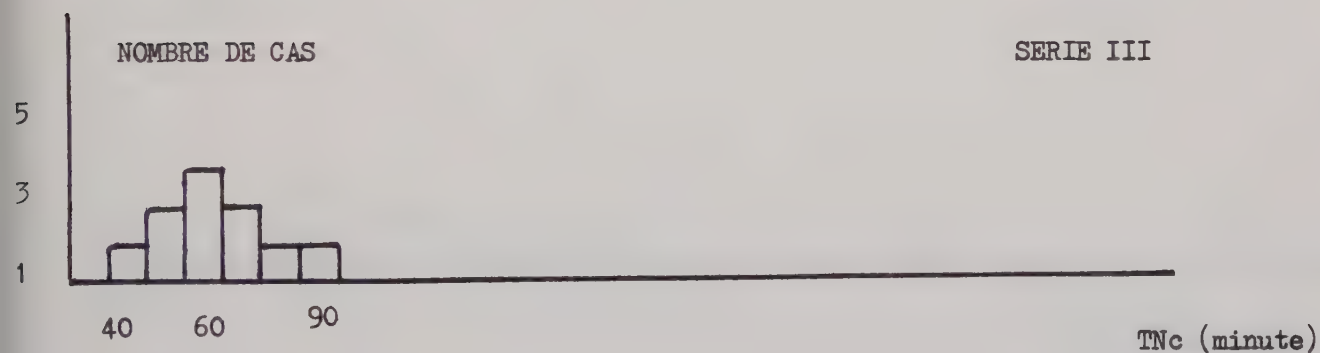
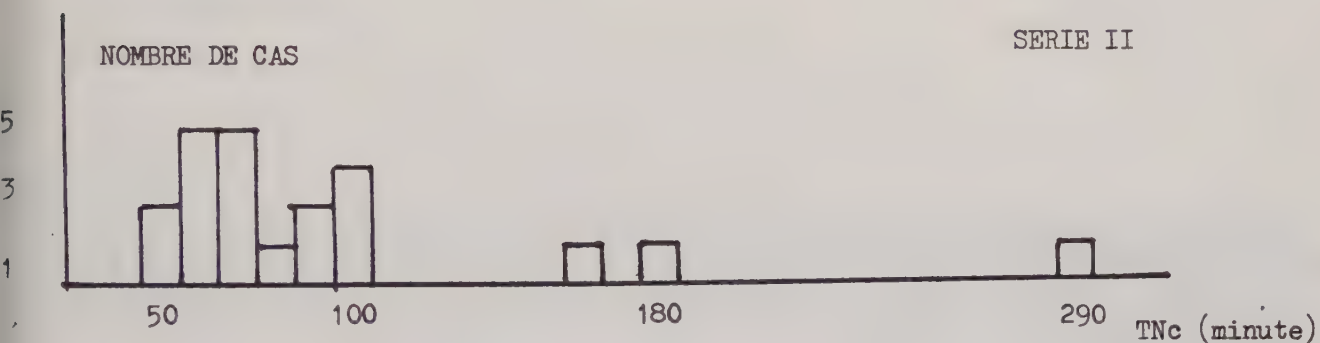
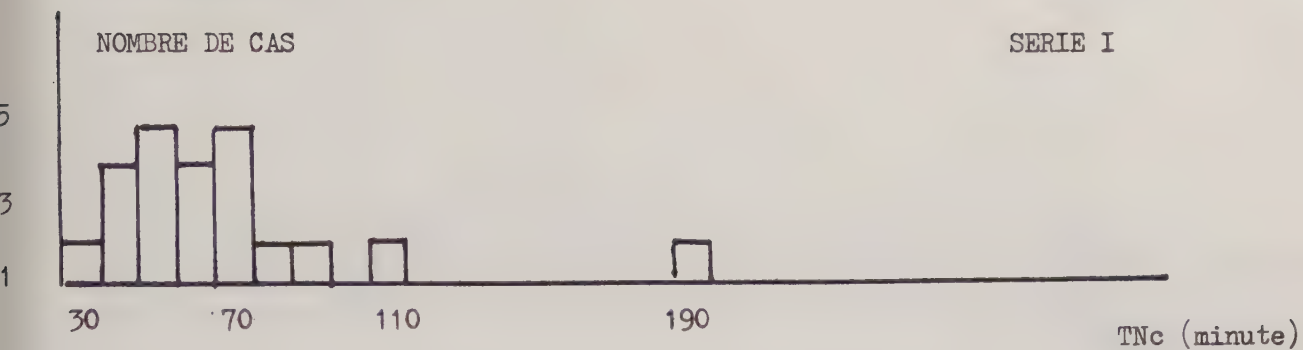
DIAGRAMMES



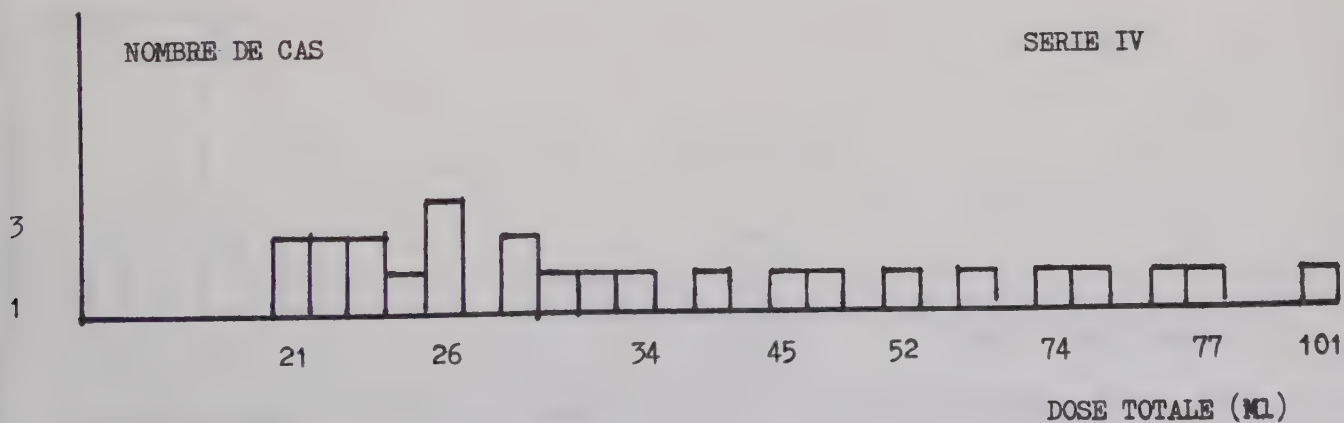
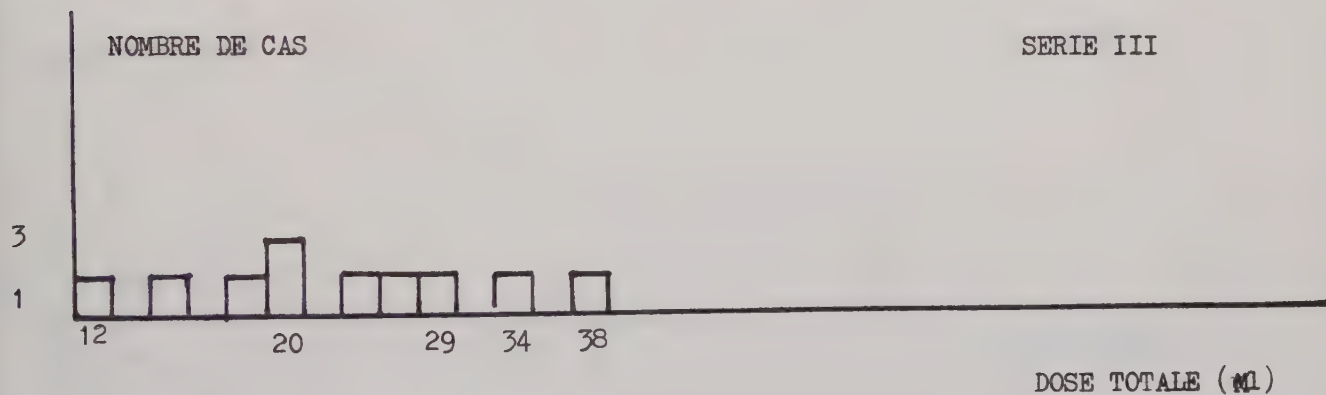
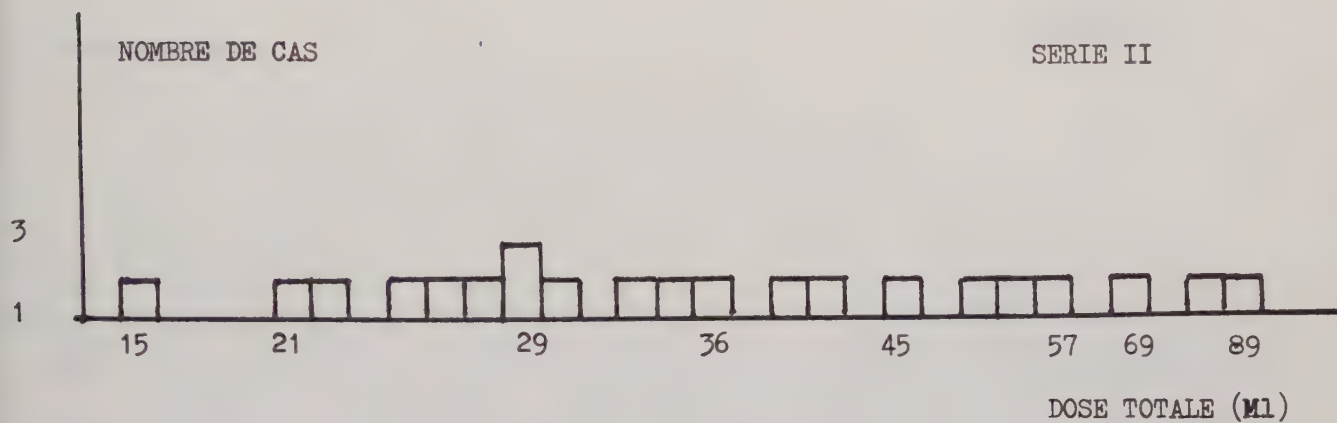
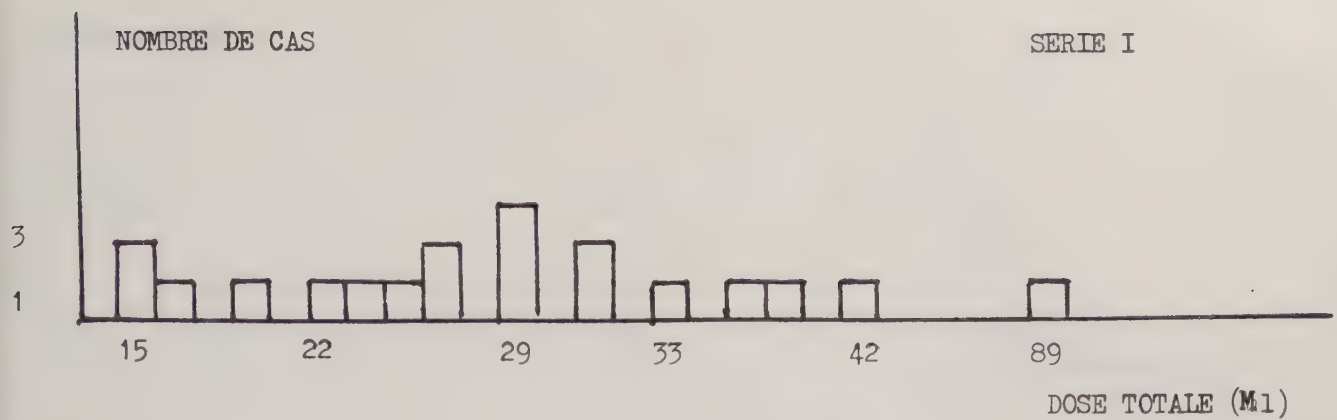
REPARTITION DES 75 CAS SELON LE POIDS



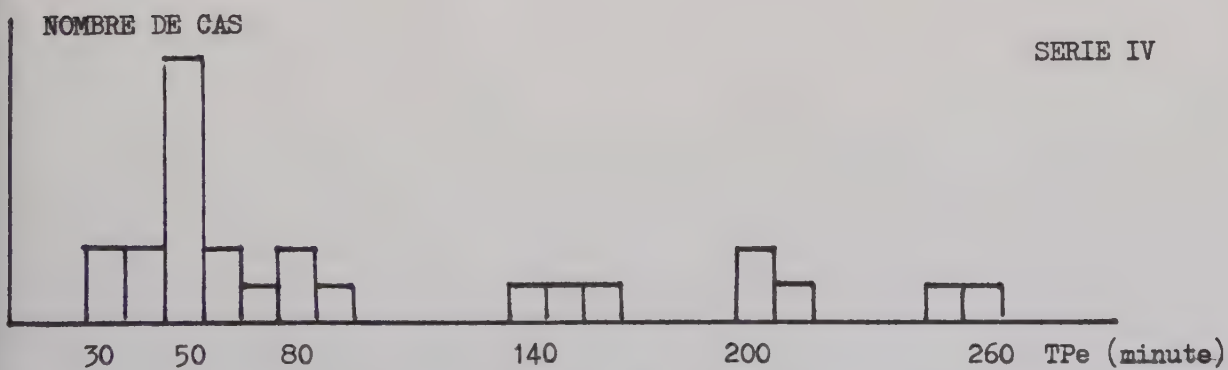
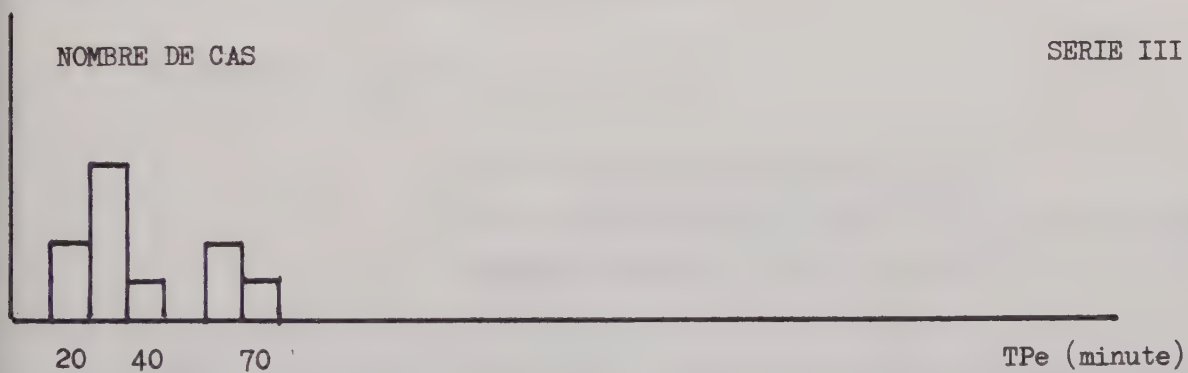
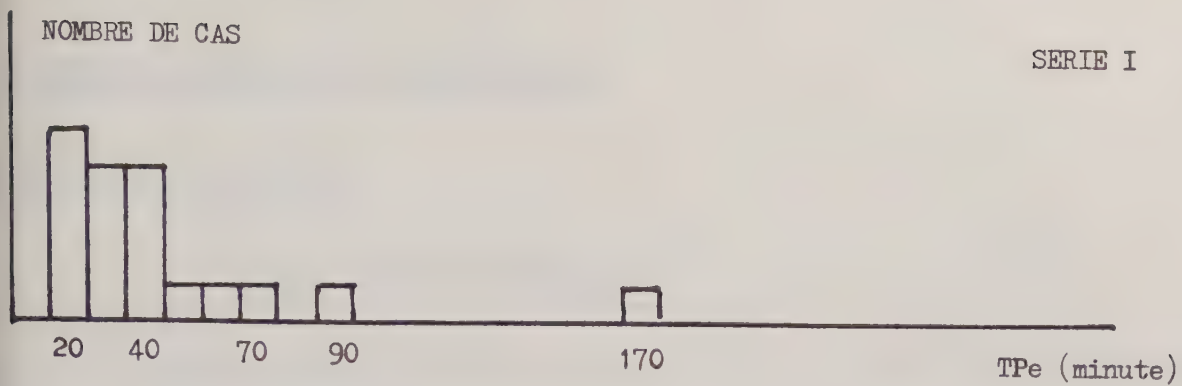
REPARTITION DES 75 CAS SELON L'AGE



REPARTITION DES 75 CAS SELON LE TEMPS DE NARCOSE (TNC) PAR SERIES



REPARTITION DES 75 SUJETS SELON
LA DOSE TOTALE (ml) DE CT 1341 ADMINISTREE PAR SERIES



REPARTITION DES 75 CAS SELON LE TEMPS DE PERFUSION (Tpe) PAR SERIES

- DONNEES PARACLINIQUES DE SURVEILLANCE

- Biologiques classiques

1 - Constantes sanguines usuelles

Reportées dans les tableaux pages 77 - 78 - 79, elles n'ont montré aucune variation d'ensemble décelable.

Elles comportent :

- . urée
- . ionogramme : Na +, K +, HCO_3^-
- . protidémie.

2 - Gazométrie

L'alcalémie est la règle, avec presque toujours une alcalose ventilatoire, les patients étant tous ventilés artificiellement.

Ces résultats figurent conjointement :

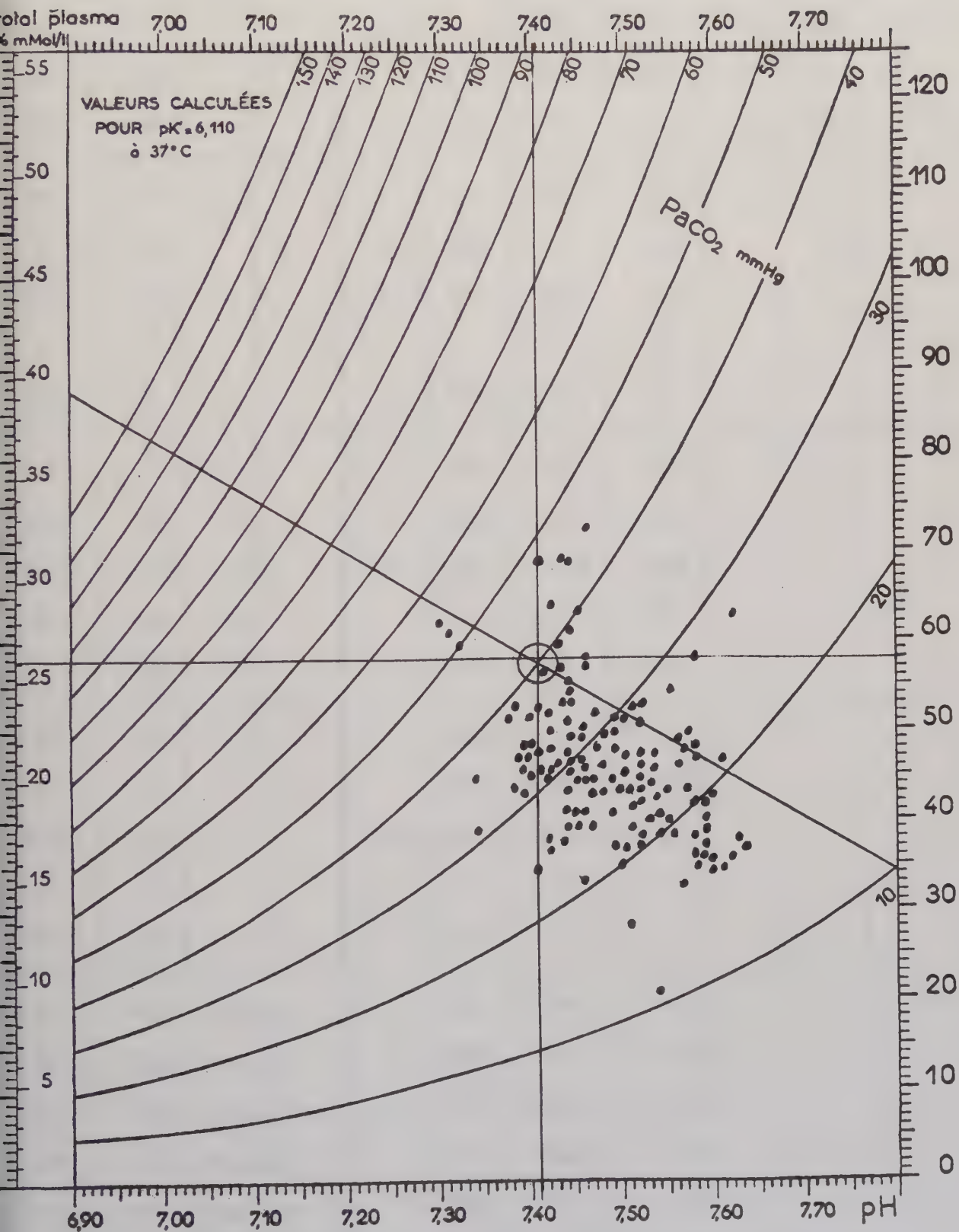
- . sur un schéma de Davenport (page 80)
- . sur un tableau récapitulatif de tous les gaz sanguins effectués (pages 81 - 82 - 83 - 84).

Aucun cas d'acidose métabolique n'est relevé, quelle que soit la durée de la narcose induite selon notre protocole.

No	PRE						POST					
	Na	K	Cl	RA	Prot	Urée	Na	K	Cl	RA	Prot	Urée
3	137	4,2	98	27	70	0,20	138	4	101	26,5	69	0,20
4	133	4	96		82	0,50	136	3,5	97,5	27	83	0,40
6	135	4,8	99	25	72	0,24	139	5	100	28,5	74	0,24
9	143	4,1	100	26	70	0,39	133	4,8	95	27,5	74	0,41
10	138	3,8	98	30	84	0,29	136	4,3	102	27,5	75	0,30
11	138	3,8	103	24,5	67	0,31	137	3,4	105	24	61	0,30
12	134	4,3	95	25,5	69	0,25	142	3,9	105	27	64	0,30
13	139	4,4	101	27	76	0,29	140	4	103	26	74	0,24
14	140	4,2	104	24	70	0,94	140	3,8	109	20	69	0,84
15	138	4	101	27	60	0,32	140	4	106	25	65	0,23
17	136	4,7	100	27	68	0,44	137	4	99	26	63	0,42
18	135	4,1	97	27	76	0,25	138	4	100	25	77	0,22

N°	PER						POST					
	Na	K	Cl	RA	Prot	Urée	Na	K	Cl	RA	Prot	Urée
20	140	3,5	103	29	81	0,35	135	3,3	105	24	72	0,32
21	143	4,3	98	30	70	0,41	140	4,9	95	32	80	0,38
22	139	4,5	100	29,5	72	0,28	134	4,7	97	21	69	0,30
23	144	4,1	107	25	77	0,28	138	4,2	105	24,5	67	0,35
26	139	3,5	97	26	75	0,23	139	3,7	99	23	79	0,24
27	138	4,7	99	28	71	0,26	135	5,5	99	24	70	0,24
28	139	4,1	99	24,2	77,5	0,22	144	3,8	100	24	72	0,24
29	141	4,1	100	24	69	0,23	131	4,1	94	22	64	0,22
30	135	3,5	103	26	57	0,25	138	3,9	105	27	60	0,26
31	140	3,8	100	25	69	0,24	130	3,7	95	29	75	0,30
32	138	3,6	100	27	70	0,21	132	3,4	98,5	31	68	0,20
33	134	3,2	90	29	67	0,30	134	3	88	30	72	0,30
34	137	4,4	97	34	79	0,22	139	3,9	97,5	26	75	0,22
35	136	3,8	100	26	70	0,34	135	3,6	104	23	62	0,38
37	130	4,3	93	28	73	0,40	130	3,9	93	27,5	74	0,29
38	140	3	102	30	68	0,21	139	3,2	104	26,5	62	0,22
39	139	3,6	101	25	70	0,41	137	3,7	105	20	70	0,41

III	42	137	4,7	99	28	75	0,44	135	4,7	101	23,5	69	0,42
	43	135	4	94	28	74	0,12	135	3,8	96	28,5	75	0,12
	44	140	4	95	28	82	0,39	130	3,5	96	21,5	75	0,34
	45	138	3,1	98	23	72	0,19	137	3,3	101	22,5	74	0,16
	49	139	4,1	101	31,5	80	0,40	140	3,6	104	23	77	0,41
IV	53	137	3,1	100	26,5	64	0,41	136	3,2	98,5	22	61	0,30
	54	139	3,6	100	26,5	74	0,44	140	3,8	103	24	69	0,26
	56	138	3,3	101	25	72	0,18	137	3,5	103	22	72	0,16
	57	138	3,8	100	24	77	0,20	136	3,6	100	24	76	0,19
	59	136	3,5	96,5	25	67	0,21	134	4	96	26	69	0,22
	60	138	3,7	102	25	69	0,34	137	4	105	26,5	72	0,30
	61	135	4,1	101	24	80	0,60	141	4,1	101	26,5	82	0,40
	62	134	4	93	25	76	0,31	137	3,9	96	20,5	69	0,30
	64	137	3,9	98	26	73	0,32	137	3,8	99	23	72	0,20
	65	138	3,8	96	27	82	0,12	135	3,6	100	26	68	0,19
	66	140	3,7	104	24	69	0,20	144	3,7	103	20	60	0,20
	68	137	3,9	98	27,5	68	0,24	134	3,6	90	27	72	0,32
	69	140	3,7	98	28,5	80	0,32	138	3,5	97	27	80	0,28
	75	138	3,7	102	26,5	78	0,19	140	4,1	96	26	75	0,24



PROFIL GAZOMETRIQUE ET ACIDO-BASIQUE
SOUS CT 1341 ADMINISTRE A DEBIT CONSTANT

78	302				P02	175	164	169	207	244	408
26,5	38				PC02	39,5	35,5	39	37,5	39	34,5
7,47	7,38			N°9	PH	7,44	7,43	7,43	7,40	7,42	7,46
20	23				B	27	24	27	24	26	25
96,5	100				Sa02	100	100	100	100	100	100
109	286				P02	297	455				
21	18				PC02	50	54,5				
7,52	7,58			N°10	PH	7,32	7,30				
17	17				B	27	28				
98,5	100				Sa02	98	100				
212	334	119			P02	82	265				
35,5	27	37			PC02	24	28,5				
7,39	7,46	7,43		N°11	PH	7,52	7,47				
22	20	25			B	20	21				
100	100	98			Sa02	97	100				
87	153				P02	74	108				
28	27				PC02	30	53,5				
7,45	7,58			N°12	PH	7,49	7,31				
20	27				B	23	28				
97	98				Sa02	96	97				
68	403	487	477		P02	80	244				
35,5	32,5	36	40		PC02	32	23,5				
7,44	7,46	7,44	7,45	N°13	PH	7,44	7,51				
25	23	24,5	28		B	22,5	19				
94,5	100	100	100		Sa02	96	100				
0 pré- anesth	+30'	+60'	+90'			0	+30'	+60'	+90'	+120'	+150'

103	376		№19	P02	101	329	366						
32	31			PC02	35	24	26,5						
7,38	7,34			PH	7,42	7,52	7,49						
20	18			B	23	20	20						
98	100			Sa02	98	100	100						
82	148		№20	P02	91	318							
28,5	25,5			PC02	23,5	17							
7,41	7,44			PH	7,49	7,60							
18	18			B	18	17							
96	99			Sa02	97,5	100							
98	276		№21	P02	73	323	228						
23	19			PC02	25,8	35	44						
7,52	7,57			PH	7,46	7,46	7,44						
19,5	18			B	28	25	30,5						
98,5	100			Sa02	95	100	100						
72	137	310	№22	P02	93	413	424	461					
30,5	27,5	20		PC02	31,5	24	24	22					
7,41	7,46	7,50		PH	7,43	7,53	7,53	7,56					
20	20	19		B	21	21	20,5	20					
95	94	96		Sa02	97	100	100	100					
84	318		№23	P02	77	313	276	297	313	334	339	318	
36,6	26,5			PC02	33	18	16	16	16	16,5	17	16	
7,40	7,48			PH	7,39	7,58	7,60	7,62	7,61	7,6I	7,59	7,6I	
23	20			B	21	17	16	17	15,5	16	17	16	
96,5	100			Sa02	95,5	100	100	100	100	100	100	100	
0	30'	60'			0	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	

77	318	371	424	N°29	P02	87	302	N°35	P02	72	466
21,5	24	21,5	20		PC02	34	22		PC02	33	21,5
7,57	7,51	7,57	7,57		PH	7,39	7,49		PH	7,42	7,50
20	19,5	20	20		B	21	17		B	22	17
97	100	100	100		Sa02	96,5	100		Sa02	95	100
142	142			N°30	P02	84	392	N°36	P02	81	265
23,5	21,5				PC02	31	23		PC02	28,5	16,5
7,58	7,61				PH	7,43	7,51		PH	7,45	7,59
22	22				B	21	19		B	20	16
99,5	100				Sa02	96,5	100		Sa02	96,5	100
82	403	201		N°31	P02	126	392	N°37	P02	77	137
30,5	23	26,5			PC02	21	22		PC02	31,5	21,5
7,44	7,55	7,50			PH	7,46	7,54		PH	7,45	7,52
21	20	20,5			B	21	19		B	22	18
96,5	100	100			Sa02	99	100		Sa02	96,5	99
89	366			N°32	P02	80	335	N°38	P02	86	276
32,5	28				PC02	32	29,5		PC02	37	18,5
7,41	7,44				PH	7,47	7,50		PH	7,38	7,59
21	19				B	24	23		B	29,5	18
97	100				Sa02	96,1	100		Sa02	81	100
80	103			N°34	P02	98	400	N°39	P02	111	98
33	29,5				PC02	25	20		PC02	24,5	16,5
7,43	7,44				PH	7,43	7,54		PH	7,42	7,57
22,5	20				B	17	20		B	15,5	15
96	98				Sa02	98	100		Sa02	98	98
0'	30'	60'	90'			0'	30'			0'	30'

72	201		N°47	P02	94	223	N°58	P02	58	55	
34	31,5			PC02	33	24,5		PC02	32	29	
7,39	7,42			PH	7,42	7,56		PH	7,40	7,45	
21,5	21			B	22	22		B	20,5	20,5	
94,5	100			Sa02	97	100		Sa02	89,5	90,5	
63	270		N°48	P02	82	165	N°59	P02	93	254	191
31,5	24,5			PC02	33	11		PC02	25,5	16,5	15,5
7,39	7,47			PH	7,40	7,54		PH	7,45	7,60	7,64
20	18			B	22	9		B	18	16	17
92	100			Sa02	96	100		Sa02	97,5	100	100
68	484		N°49	P02	87	249	N°60	P02	73	191	
34	22,5			PC02	30,5	24,5		PC02	31	23,5	
7,43	7,58			PH	7,42	7,51		PH	7,42	7,52	
23,5	21			B	20,5	20		B	20	18,5	
94	100			Sa02	97	100		Sa02	96	100	
80	486	445	N°50	P02	85	345	N°61	P02	162	162	
33	19,5	27,5		PC02	29,5	28		PC02	36,5	18,5	
7,40	7,59	7,62		PH	7,49	7,52		PH	7,34	7,58	
21	19	18		B	23	23		B	20,5	16,5	
96	100	100		Sa02	97	100		Sa02	100	100	
87	154		N°51	P02	137	223	N°62	P02	186	138	
24,5	25,5			PC02	25	27,5		PC02	19	20	
7,41	7,47			PH	7,52	7,49		PH	7,60	7,58	
16	19			B	20	21		B	19	19	
97	99			Sa02	99	100		Sa02	100	99	
0'	30'	60'			0'	30'			0'	30'	60'

88	207	466				P02	87	249	210	217	
25	19	20,5				PC02	35	18	21	31	
7,42	7,56	7,55			N°63	PH	7,42	7,60	7,51	7,46	
25	17	18				B	23	18	16,5	23	
98	100	100				Sa02	97	100	100	100	
196	223					P02	228	223			
28,5	18					PC02	29	24,5			
7,55	7,59				N°64	PH	7,48	7,53			
16	17					B	22	21			
100	100					Sa02	100	100			
89	196	207	207			P02	61	73	87	94	139
32	23,5	24	21			PC02	28,5	23,5	24	24	29
7,45	7,54	7,53	7,53		N°65	PH	7,50	7,57	7,57	7,56	7,51
23	20	20	21			B	23	21,5	22	20,5	23
97	100	100	100			Sa02	94	97	98	98	99
99	201					P02	86	86			
27,5	26					PC02	30	27			
7,44	7,63				N°66	PH	7,44	7,43			
19	17					B	21	18			
97	100					Sa02	97	97			
80	76	92	100			P02					
32	31,6	29	27			PC02					
7,42	7,43	7,45	7,48			PH					
23	21	21	21			B					
96	95,5	97,5	98			Sa02					
0'	30'	60'	90'				0'	30'	60'	90'	120'

Dosages des dérivés du CT 1341)

(Cette partie du texte nous a été communiquée par Monsieur le Professeur MET et Monsieur BOITIEU, que nous remercions tout particulièrement).

L'Alfatésine, comme nous l'avons vu précédemment, est composée de deux dérivés de la pregnandione, la 3 alpha-hydroxy - 5 alpha-pregnane - 11,20 dione, plus communément appelé l'Alphaxalone et la 21 acetoxy - 3 alpha-hydroxy - 5 alpha-pregnane - 11,20 dione appelée acétate d'Alphadolone, dans les proportions de 45 mg d'Alphaxalone et 15 mg (3 mg/ml d'Alphadolone pour chaque ampoule de 5 ml.

Ces deux stéroïdes peuvent être identifiés, comme les dérivés du prégnane, par chromatographie en phase gazeuse.

1 - Urines

protocole expérimental

a - prélèvement dans les urines, à différents temps :

- pré-opératoire
- post-opératoire :
 - . 6 heures après
 - . 12 heures après
 - . 24 heures après.

Cette étude de la variation du taux moyen de l'Alphaxalone et de l'Alphadolone, menée dans les urines, s'est déroulée en deux temps :

- premier temps : étude qualitative afin d'identifier sur le chromatogramme les deux stéroïdes contenus dans l'Alfatésine
- Deuxième temps : étude quantitative.

Signalons à ce propos que nous ne connaissons pas les catabolites urinaires de l'Alphaxalone et de l'Alphadolone qui pourraient être étudiés par des Laboratoires hautement spécialisés utilisant les radio-isotopes et le couplage chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse.

Avons-nous le droit de faire une comparaison avec les catabolites de la gestérone ?

b - identification des constituants de l'Alfatésine :

Un ml d'Alfatésine est dilué dans 100 ml d'eau distillée, puis un ml de cette solution est prélevé dans une ampoule et évaporé à sec. Le dépôt est triméthylsilylé pendant une heure par 200 μ l de B.S.T.F.A. (N,O bis triméthylsilyl trifluoroacétamide) à l'aide de T.M.C.S. (triméthylchlorosilane) et représente :

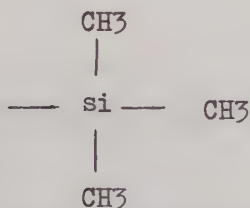
$$\frac{9 \text{ mg}}{100} = 0,09 \text{ mg} = 90 \text{ gamma d'Alphaxalone}$$

et

30 gamma d'Alphadolone.

METHYLSILYLATION :

Son objectif est de protéger la molécule de stéroïdes pour en faciliter la chromatographie et diminuer son interaction avec la phase stationnaire et les impuretés de la colonne. Elle consiste à saturer les groupements réactifs de la molécule avec le radical T.M.C.S. (silylation).



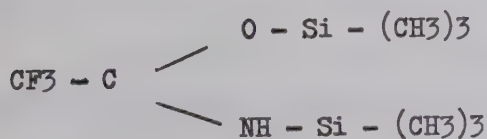
Pour les deux stéroïdes, qui nous intéressent, ils sont surtout de type hydroxyle en position 3 alpha.

La fonction cétone en particulier en position 20 représente une réactivité chimiquement réduite pour qu'il ne soit pas nécessaire de la saturer. Cette silylation des groupements hydroxyle est fonction de deux conditions primordiales :

- 1) conversion quantitative (rendement voisin de 100 %).

Une condition est essentielle pour que chacun des stéroïdes dosés ne représente qu'un seul pic sur le chromatogramme. On utilisera donc une chromatographie sur une phase à forte polarité type OV 225 à 3 %.

(diméthyl-méthyl-lipane-o-propyl-silicone). Gas. chrom. Q.



et Cl - Si - (CH₃)₃

- 2) Lorsque l'extrait urinaire est évaporé à sec, il est repris par 200 μ l la solution de silylation dans une ampoule de 10 ml close hermétiquement et refroidi température ambiante.

Un μ l de cet extrait triméthylsilylé est soumis à la chromatographie. On observe un pic sortant à la 9ème minute et correspondant à l'Alphaxalone. Le pic de l'Alphadolone est difficilement détecté sur cette colonne très polaire (chromatogramme I). L'identification de l'Alphaxalone est effectuée par simple mesure du temps de rétention.

marque :

L'Alphaxalone étant un stéroïde de structure sensiblement équivalente aux dérivés du prégnane et aux 17 Cétostéroïdes, la difficulté rencontrée fut de trouver une colonne ayant une polarité telle, que le pic correspondant à l'Alphaxalone n'interfère pas avec les Cétostéroïdes couramment éliminés.

c - analyse quantitative :

Methodologie

Préparation de l'échantillon :

Dès leur arrivée au Laboratoire, les urines sont recueillies sur conservateur (Perseptyl) placées au réfrigérateur à 4°C. Après avoir mesuré la diurèse, une fraction aliquote de 100 ml est prélevée afin d'effectuer une hydrolyse enzymatique.

Hydrolyse :

Pour des raisons de précision et de simplicité, elle est du type enzymatique.

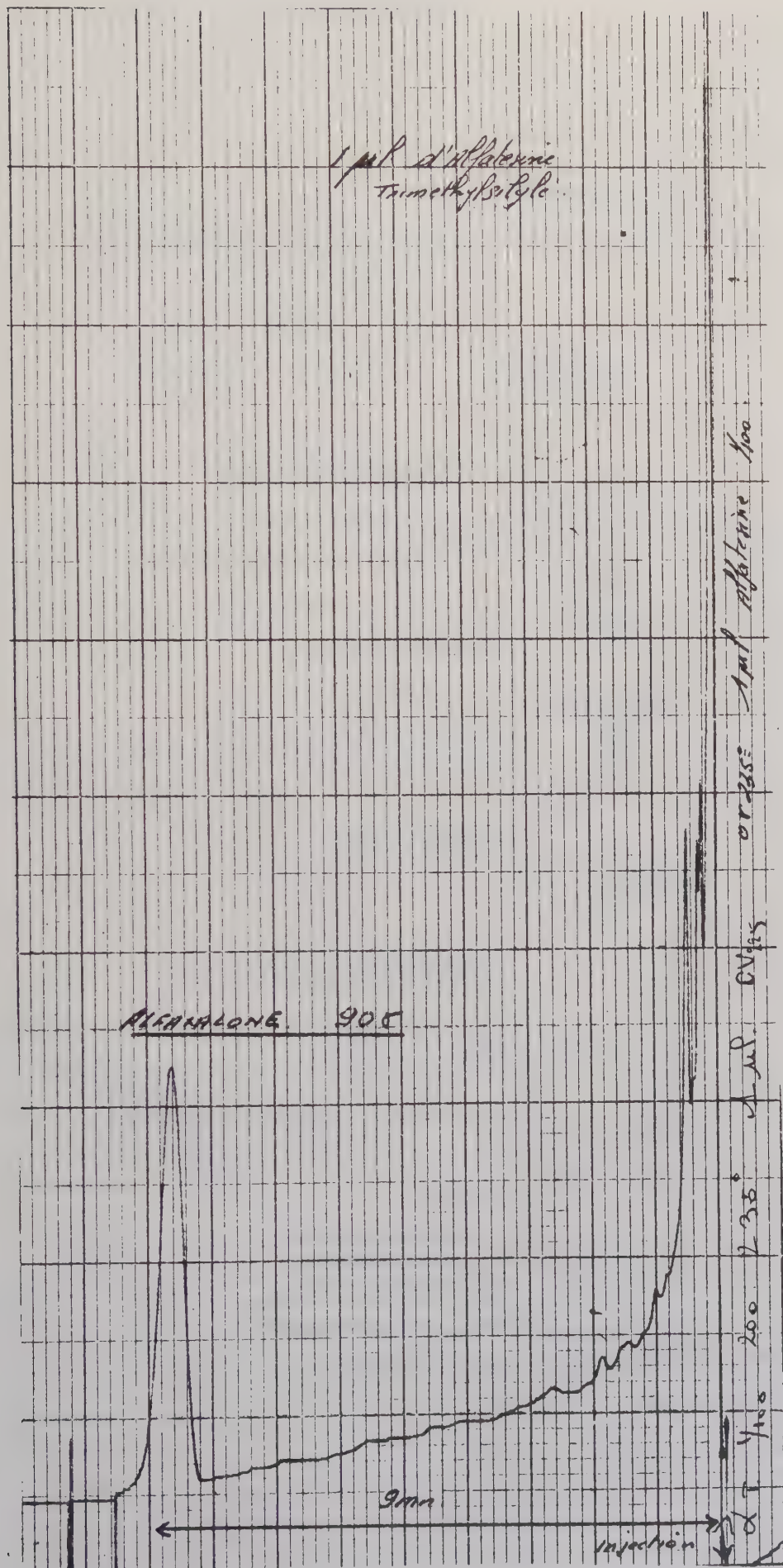
On ne trouve dans les urines que très peu de stéroïdes à l'état libre, la majeure partie de ces stéroïdes hormonaux et de leurs métabolites est excrétée sous forme glucuronides et une fraction moins importante sous forme d'ester-sulfates.

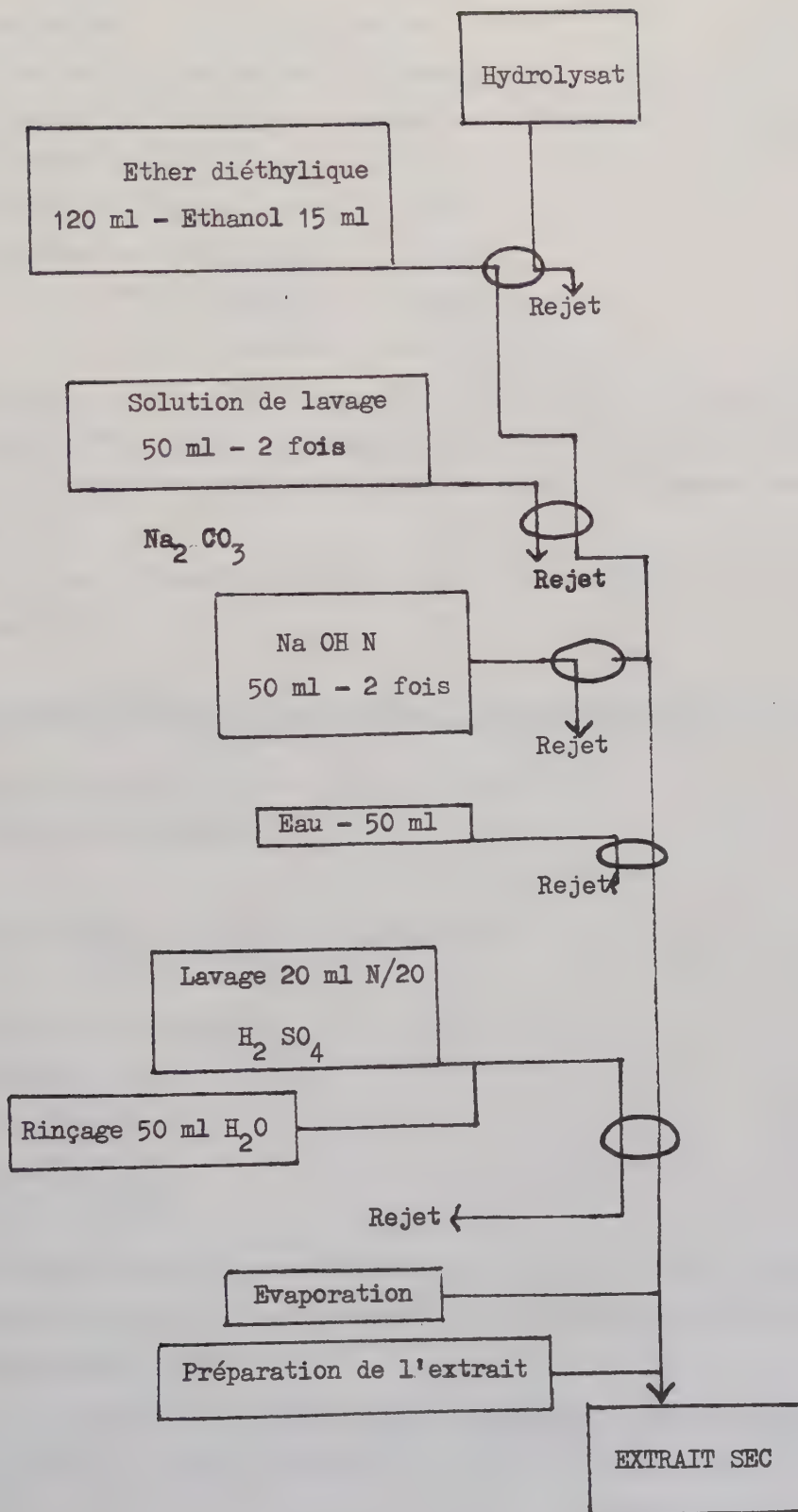
D'une façon générale, les 3 bêta-hydroxy stéroïdes sont sulfoconjugués et les bêta-hydroxy stéroïdes (Alphadolone et Alphaxalone) sont éliminés sous forme de glucosides-sulfates, et peuvent être sulfoconjugués. On va donc utiliser le mélange des deux enzymes retenus dans le suc digestif d'Hélix Pomatia (S.H.P.), la bêta glucuronidase et l'arylsulfatase afin de libérer l'Alphaxalone des formes conjuguées.

A ces 100 ml d'urine tamponnée au pH 5,2, on ajoute un ml de S.H.P. et on laisse en incubation pendant 24 heures à 37°C.

Extraction et purification : Après avoir refroidi l'hydrolysate, l'extraction est effectuée par un mélange éther-alcool.

CHROMATOGRAMME I





Chromatographie en phase gazeuse :

Chromatographe Pye Unicam :

- gaz vecteur : azote 25-30 cm/mn
- détection par ionisation de flamme (FID)
- alimentation du détecteur hydrogène : 20 ml/mn, air comprimé : 100 ml/mn
- quantité d'extrait THS injectée 1 µl
- vitesse de l'enregistreur : 1 cm/mn
- température de l'injecteur : 250°C
- du détecteur : 240°C
- de la colonne : 235°C

colonne de 1,80 m remplie de 3 % d'OV 225 sur Gas chrom. Q 100-120 mesh.

- 1 µl de cet extrait est injecté dans le chromatographe et les hauteurs des pics relatifs à l'Alphaxalone sont calculées pour le chromatogramme essai et témoin (Chromatogramme II).

Comme la concentration du témoin est connue, celle de l'urine à doser se déduit simplement du rapport des hauteurs.

Concentration standard × hauteur pics corresp. à Alphaxalone ds × att. × 1200 =

(Conc alphaxalone standard) × (att.) × (prise d'essai)

= µ g/l d'alphaxalone

Exemple : $\frac{90 \times 65 \times 1000}{51 \times 50 \times 2000} \times 10\,000 = 12\,000 \text{ gamma/l}$

Concentration standard 90 gamma/l

Hauteur pic standard 51 mm

Hauteur pic urine 65 mm

Atténuation standard 2 000

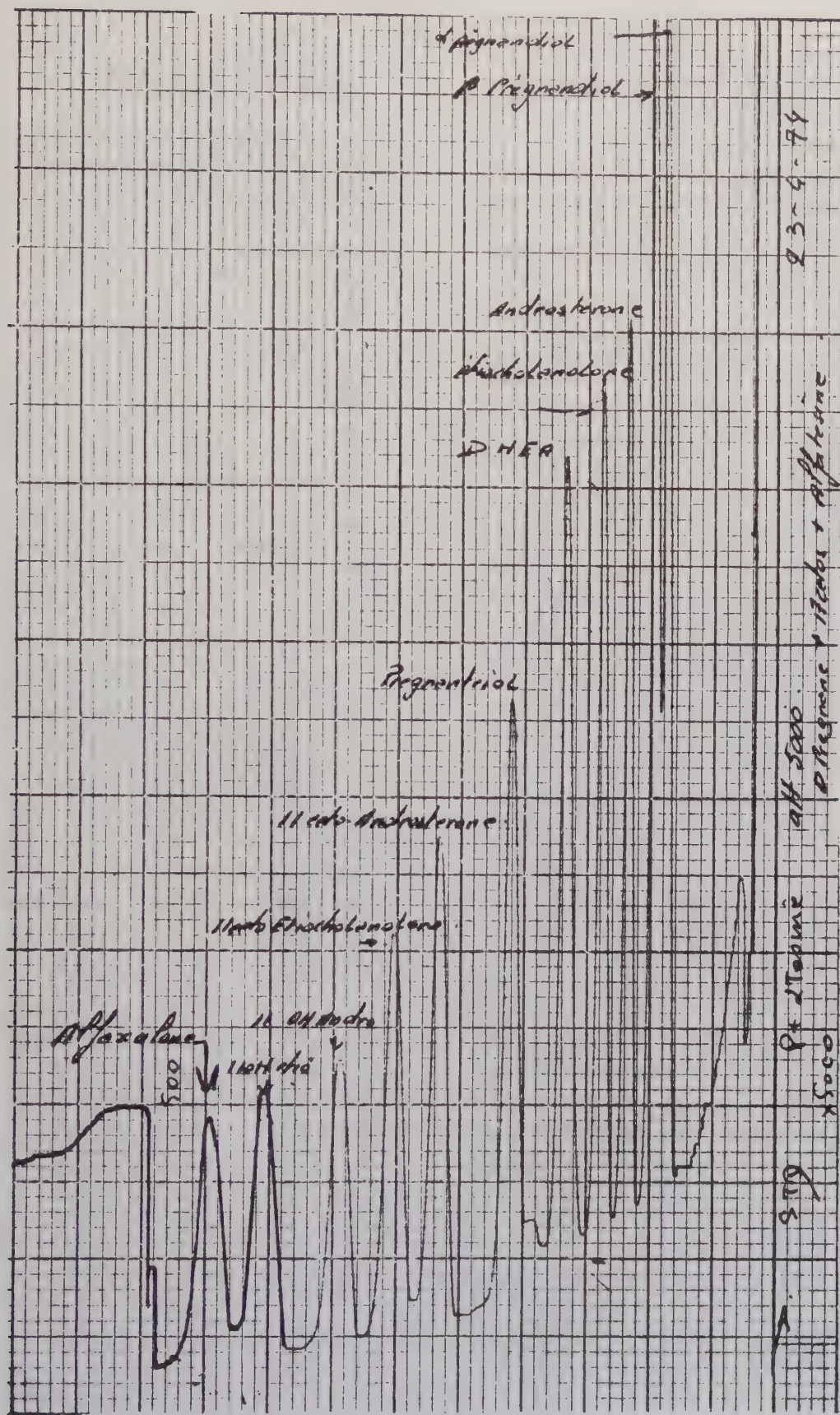
Atténuation urine 10 000.

Les urines recueillies à différents temps furent ainsi traitées et les concentrations d'Alphaxalone mesurées soit par standard, (chromatogramme III) soit par addition de charge (Chromatogramme IV).

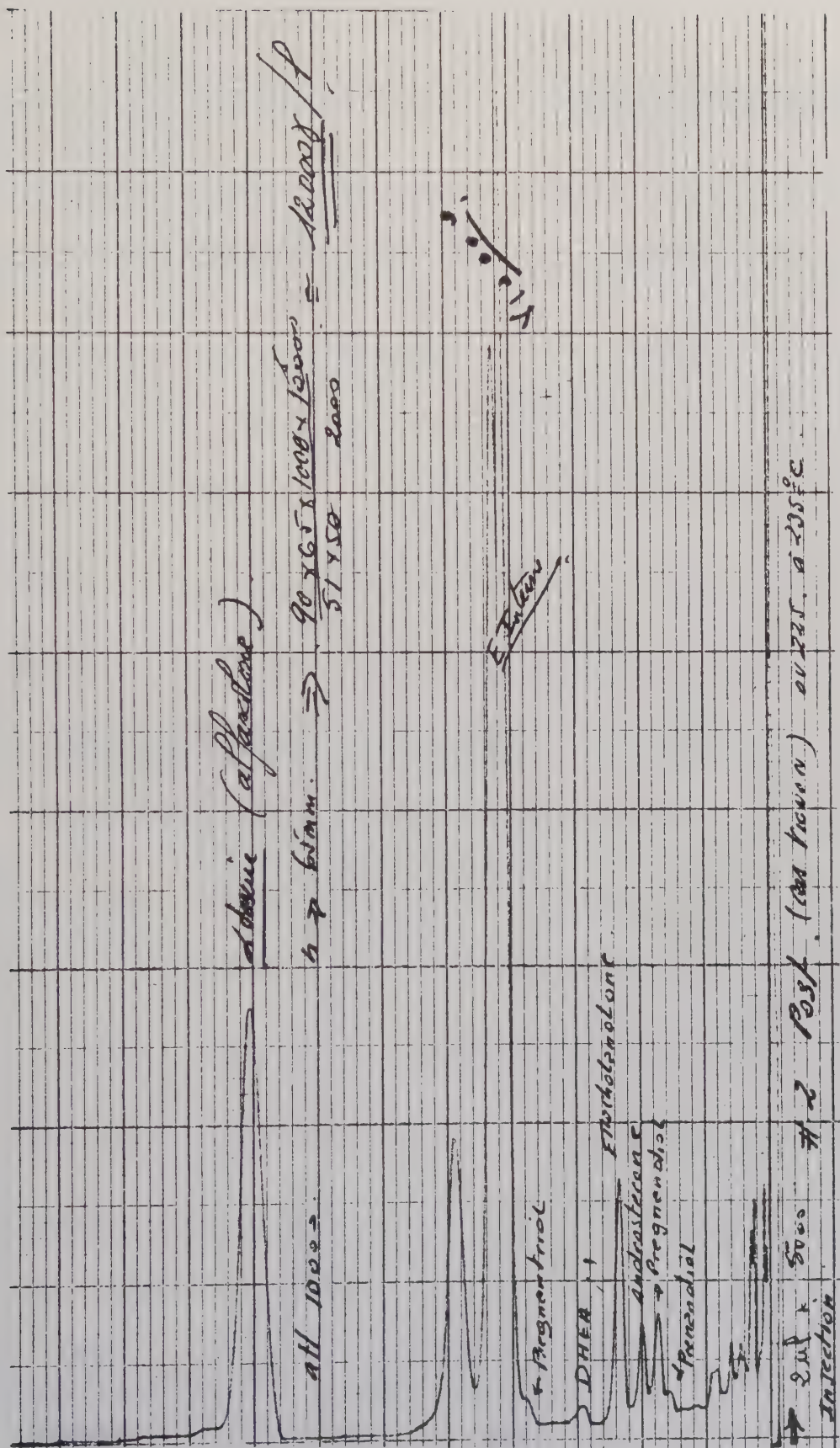
Ce qui a permis sur quelques cas de déterminer l'élimination de l'Alphaxalone administrée en fonction du temps (graphique I et II).

CHROMATOGRAMME

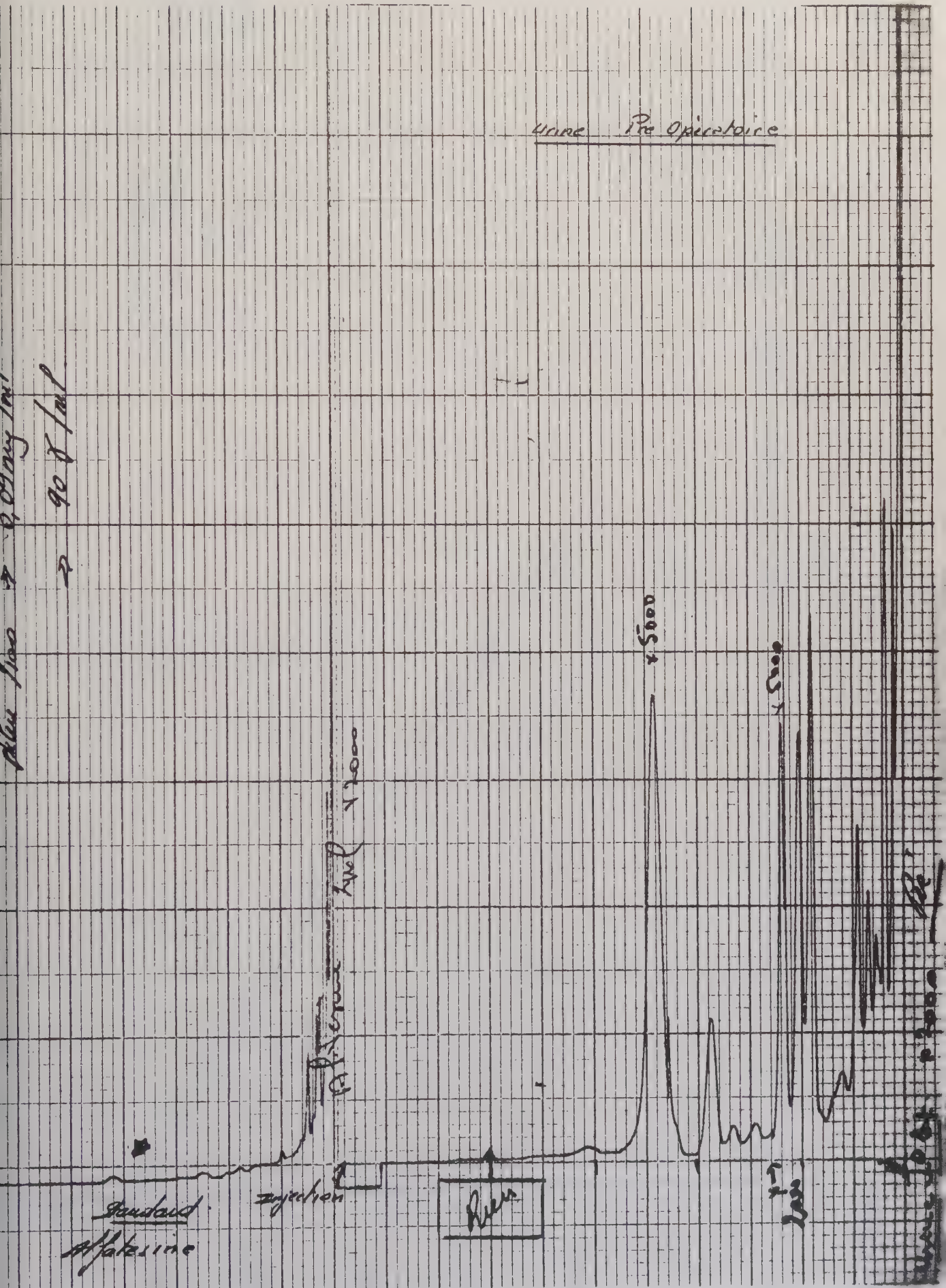
II



CHROMATOGRAMME III

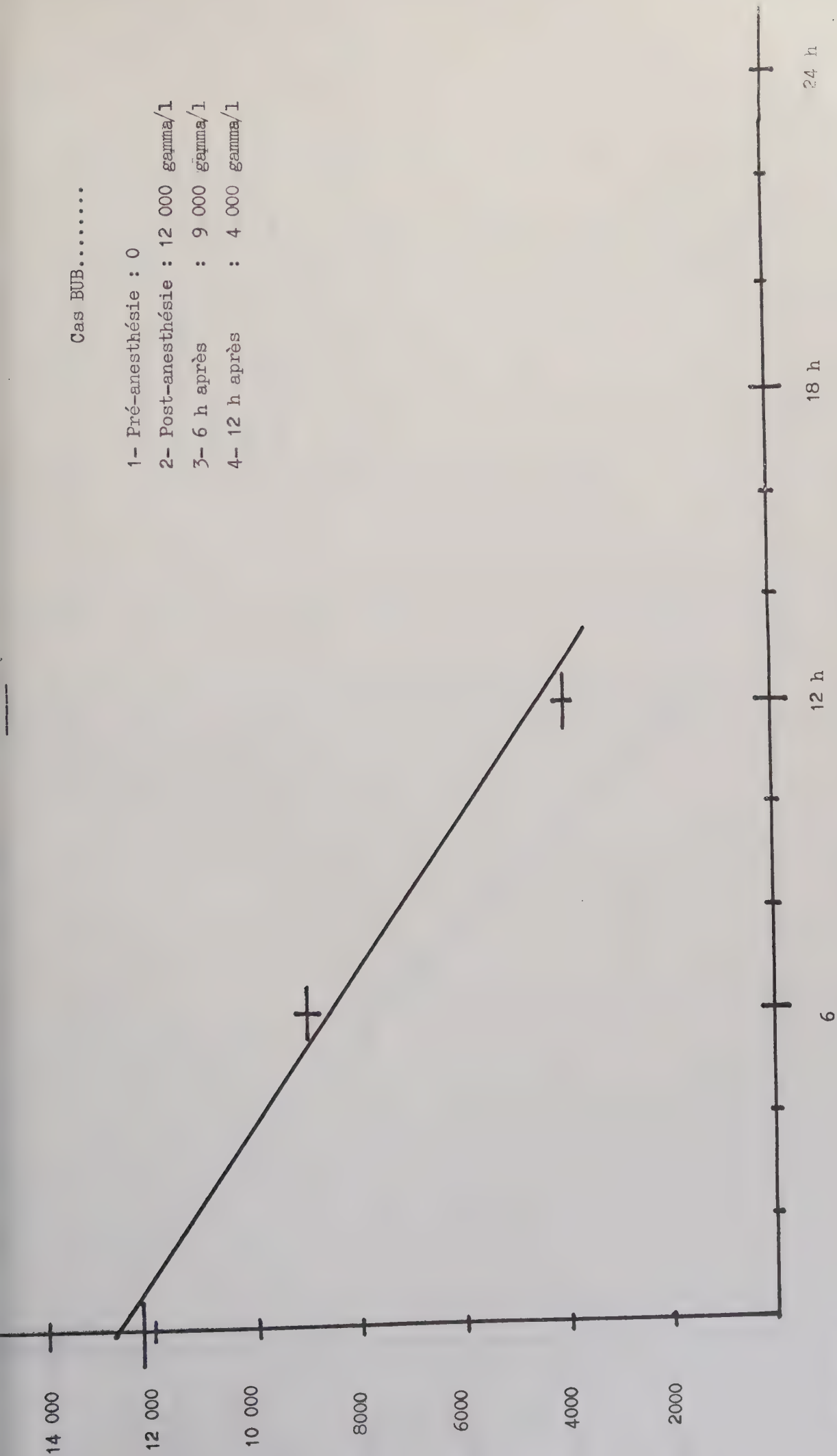


CHROMATOGRAMME IV



Cas BUB.....

- 1- Pré-anesthésie : 0
- 2- Post-anesthésie : 12 000 gamma/l
- 3- 6 h après : 9 000 gamma/l
- 4- 12 h après : 4 000 gamma/l

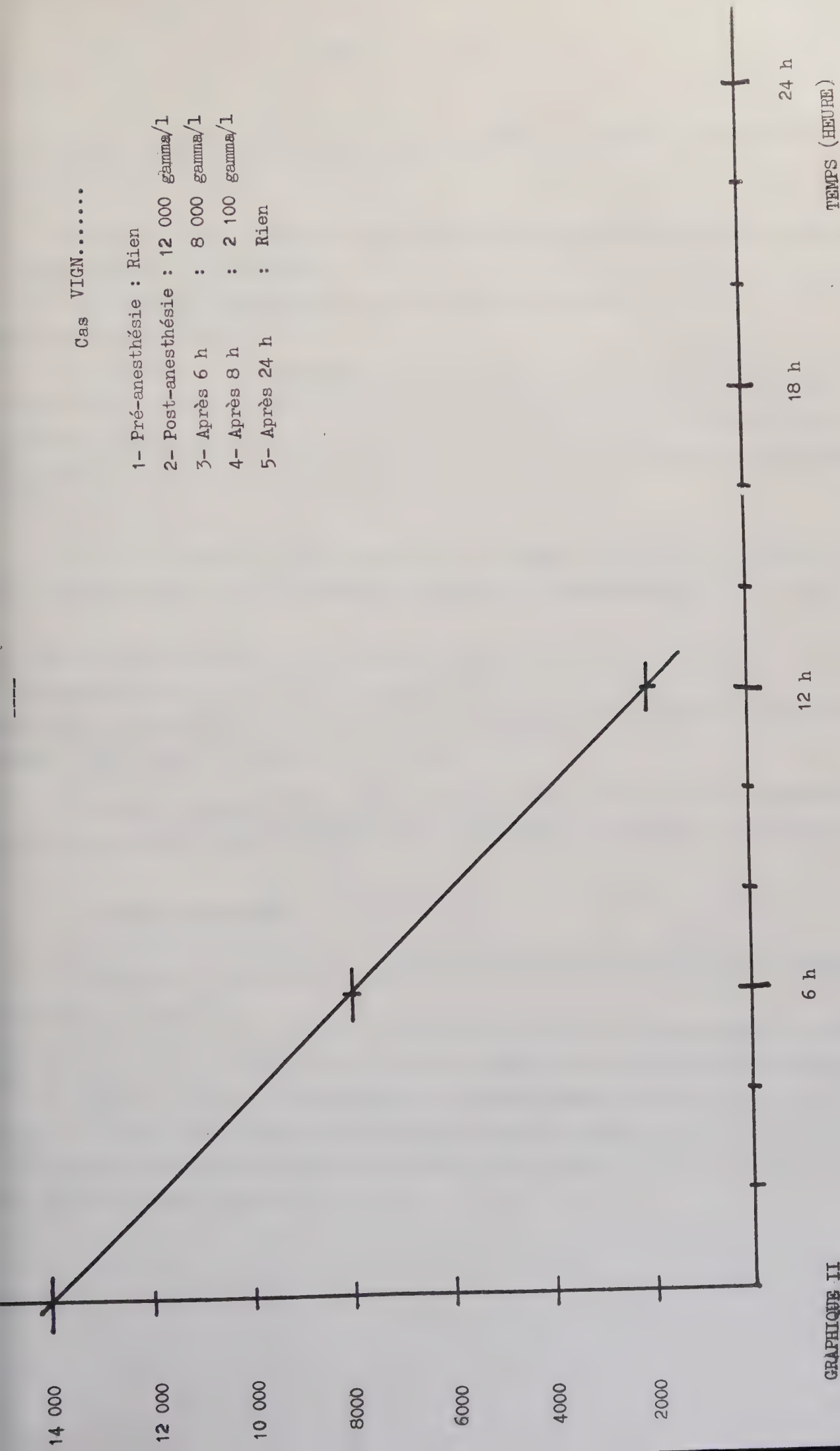


GRAPHIQUE I

TEMPS (HEURES)

Cas VIGN.....

- 1- Pré-anesthésie : Rien
- 2- Post-anesthésie : 12 000 gamma/l
- 3- Après 6 h : 8 000 gamma/l
- 4- Après 8 h : 2 100 gamma/l
- 5- Après 24 h : Rien



GRAPHIQUE II

Celle-ci s'effectue selon une relation linéaire en fonction du temps, dès le début du perfuseur électrique.

CARD (29) et plus récemment STRUNIN (109) ont signalé la rapidité avec laquelle le CT 1341 est éliminé dans les urines.

Nos résultats corroborent les précédents, puisqu'en 24 H, il n'est plus décelé d'Alphaxalone dans les urines.

Ces chiffres sont à interpréter en fonction de la méthode biochimique de recherche qui a été utilisée dans ce travail, et dont la sensibilité est différente de la technique radio-isotopique des Auteurs cités plus haut, lesquels pouvaient ainsi retrouver pendant les 24 heures suivant l'injection de l'Alphaxalone, des traces infimes d'Alphaxalone marquée dans les urines.

Il faut signaler que dans cette méthode de dosage reposant sur une comparaison avec une solution étalon, il est nécessaire de refaire une chromatographie de cet étalon :

Pour chaque série de dosages effectués dans la même séance, pour chaque colonne, si l'appareil en compte plusieurs, à chaque fois qu'un paramètre d'alimentation du chromatogramme aura varié (panne de secteur, changement dans la pression du gaz vecteur, etc...).

En effet, les modifications des constantes d'alimentation, le vieillissement de la colonne modifient les temps de rétention et l'importance du relargage de la colonne.

2 - Etude des plasmas

Les moyens d'investigation utilisés n'ont pas permis de déterminer les concentrations de CT 1341 plasmatiques.

Cette évaluation quantitative est très délicate, et la chromatographie en phase gazeuse par ionisation de flamme ne fournit pas la sensibilité requise pour notre mesure.

Seule une étude en chromatographie par phase gazeuse utilisant comme moyen de détection la capture d'électrons (source au tritium) dans le plasma, méthode dont le matériel fait actuellement défaut, serait assez sensible pour étudier l'élimination plasmatique, et pratiquer les dosages sanguins de CT 1341.

- E.E.G. per-anesthésie

Ils ont été réalisés chez 5 sujets étudiés à la suite des 75 cas dont nous nous d'exposer les résultats.

Le protocole anesthésique était le même que pour la série IV, excepté les doses d'entretien au CT 1341 qui ont été modifiées à dessein pour réaliser l'étude d'un pouvoir cumulatif éventuel (Cf chapitre DISCUSSION).

Les 5 cas se répartissent de la manière suivante :

- N° 1 - réduction de fracture malaire
- N° 2 - ablation d'esquille osseuse complexe de la face
- N° 3 - disjonction crânio-faciale
- N° 4 - fracture maxillaire inférieure
- N° 5 - enclouage centro-médullaire pour fracture tibiale.

Les tracés ont été recueillis sur appareil ALVAR MINI 8 (8 plumes enregistreur), l'enregistrement comportant :

- un tracé pré-opératoire de référence (cas 1 - 2 - 3 - 4)
- un tracé pré-opératoire immédiat (cas 2 - 3 - 4 - 5)
(sous prémédication DIAZEPAM - ATROPINE)
- un tracé à l'induction et poursuivi durant toute la phase chirurgicale, jusqu'au réveil comportemental.

Les résultats globaux obtenus corroborent ceux décrits antérieurement (101 - 9 - 69), dont nous avons exposé les points principaux au chapitre PHARMACOLOGIE :

dès l'induction aplatissement du rythme de base avec ondes delta et thêta amples et pointues

ensuite activité delta ample, mono et polymorphe

puis "Burst suppression", c'est à dire, phase d'aplatissement correspondant à l'entretien ("burst suppression" représente des phases d'aplatissement brutal du tracé E.E.G.).

enfin apparition de longs silences électriques, brèves bouffées delta peu voltées (une amplification suffisante de ces silences électriques a montré qu'ils sont en fait constitués de séquences infravoltées).

Dans les E.E.G. des cas 4 et 5, nous avons retrouvé les "spindles" décrits par KENNAIRE (68), stade "C" du sommeil physiologique, correspondant à un allègement de l'anesthésie.

Les résultats concernant l'étude du pouvoir cumulatif sont exposés dans le chapitre "DISCUSSION".

ETUDE STATISTIQUE

- TESTS DES MOYENNES

- . influence des associations anesthésiques
- . pouvoir cumulatif.

- CORRELATIONS

- . TRe/DNc
- . TRe/DPe
- . TRe/TNc
- . TNc/DNc

ETUDE STATISTIQUE

L'exploration des résultats enregistrés est effectuée sur les 4 séries I - II - III - IV.

TESTS DES MOYENNES

1 - Influence des associations anesthésiques

a - temps de réveil

T.R.	I	II	III	IV
Moyenne	22	21	21	18
Variance	49	81	64	64
Ecart type	7	9	8	8

Les moyennes sont ici sensiblement égales : les résultats ne sont pas significatifs (moyennes et variances). Les diverses associations utilisées ne modifient pas le temps de réveil.

b - dose de narcose

On note ici également l'absence de différence significative entre les différentes séries, comme le montre ce tableau

Dnc	I	II	III	IV
Moyenne	7,09	6,42	6,14	5,68
Variance	1,954	3,648	1,461	2,190
Ecart type	1,398	1,910	1,209	1,487

La dose de narcose n'est donc pas influencée de manière significative par les diverses associations de produits.

c - dose de perfusion

DPe	I	II	III	IV
Moyenne	12,77	9,40	9,85	7,77
Variance	27,53	12,47	6,57	6,67
Ecart type	5,247	3,532	2,565	2,584

Si l'on accepte un pourcentage d'erreur de moins de 10 %, les résultats sont :
significatifs

- en I et II à 2 % (moyennes et variances).

Ainsi l'adjonction de curares permet de réduire les DPe (9,40 μ l/Kg/minute au lieu de 12,77).

Dans 95 % des cas, ces variations se font dans des limites plus étroites 2,34 à 16,46 μ l/Kg/minute, au lieu de 2,29 à 23,25 μ l/Kg/minute.

- en II et IV à 8 %, où l'adjonction de 60 % de N20 permet de réduire les DPe (7,77 par rapport à 9,40) obtenues avec 30 % de N20.

- en III et IV avec 4 % de risque, où les différences de DPe constatées, attestent l'action du N20 à 60 % (7,77 contre 9,85).

Les résultats ne sont pas significativement différents entre les séries II et III, l'action du N20 à 30 % semble donc négligeable.

2 - Pouvoir cumulatif

Les différences de débit de CT 1341 notées au cadran du perfuseur électrique ont été notées à 30 minutes et 60 minutes.

- . d_0 : réglage initial du perfuseur
- . $d_{\frac{1}{2}}$: à 30 minutes
- . d_1 : à 60 minutes

a - $d_0 - d_{\frac{1}{2}}$

	I	II	III	IV
Moyenne	4,64	5,24	5,6	6,74
Variance	8,05	8,44	6,94	10,28
Ecart type	2,838	2,906	2,635	3,207

Il n'est obtenu une variation significative (à 10 % cependant) que dans les séries II et IV, où s'illustre à nouveau l'action prépondérante du N20 à 60 % par rapport une concentration de 30 %.

b - do - d1

	I	II	III	IV
Moyenne	7,7	6,89	8,00	8,99
Variance	5,78	3,88	7,96	10,77
Ecart type	2,405	1,971	2,822	3,283

De nouveau, les résultats dans les séries II et IV sont significatifs, avec un risque moindre, de 4 % ; ce résultat traduit aussi l'action du N20 à 60 % sur la réduction possible du débit d'administration du CT 1341, potentialisé par le N20.

c - Le TRE n'est pas modifié significativement à travers les différentes séries.

I - CORRELATIONS

1 - TR/DNc

Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre ces 2 valeurs.

En effet : I $r = 0,19$
 II $r = 0,04$
 III $r = 0,12$
 IV $r = 0,07$

2 - TR/DPe

$r I$ = 0,06
 $r II$ = 0,04
 $r III$ = 0,75 (corrigé), directement proportionnel
 $r IV$ = 0,37

La seule bonne corrélation apparaît ici en III, mais ce résultat est limite, compte tenu :

- de la faiblesse de l'échantillon (10)
- de la correction apportée dans son calcul (élimination des points extrêmes aberrants).

3 - TR/TNc

Absence de corrélation : r I = 0,21
r II = 0,40
r III = 0,08
r IV = 0,21.

4 - TNc/DNc

r I = 0,33
r II = 0,32
r III = 0,53
r IV = 0,49.

Il n'existe pas non plus ici de corrélation.

DISCUSSION

- PROPRIETES DU CT 1341

- . agent anesthésique
- . CT 1341 à débit constant
- . CT 1341 et les autres narcotiques.

- INCIDENCE DES DIVERSES ASSOCIATIONS

- . comparaison des séries
- . tolérance du CT 1341
- . susceptibilité individuelle
- . pouvoir cumulatif

- ADMINISTRATION A DEBIT CONSTANT

- . intérêt théorique
- . intérêt pratique.

DISCUSSION

Le travail dont on vient de donner les résultats se propose d'utiliser les propriétés anesthésiques du CT 1341, ainsi que la bonne qualité du réveil qu'il autorise, dans la réalisation d'anesthésies générales prolongées.

Le but en est la détermination d'une dose d'entretien assurant une narcose satisfaisante et compatible avec le geste chirurgical, qui pourrait servir en dernière analyse à la réalisation d'un protocole permettant des anesthésies prolongées ambulatoires (21 - 5 - 162).

Anesthésique relativement récent, puisque les premiers travaux sont effectués en 1971 (100), le CT 1341 est peu fréquemment utilisé en longue durée, comme il a été exposé page 42.

Aussi, les résultats obtenus dans ce travail peuvent-ils être discutés à trois niveaux :

- Pharmacologique, en fonction des propriétés du CT 1341
- Méthodologique, selon les associations utilisées
- Technique, par rapport au mode d'administration.

- PROPRIETES DU CT 1341

1 - L'agent anesthésique lui-même

a - se sont vus confirmés :

Son excellent pouvoir narcotique :

Pour 0,1 ml/Kg en injection intraveineuse directe, la narcose est obtenue en 25 à 30 secondes en moyenne, la vitesse d'injection étant d'environ de 20 secondes, c'est à dire une induction quasi-immédiate (le temps de latence dépend évidemment, du temps de circulation bras-cerveau).

Un pouvoir myorelaxant certain et de toutes façons suffisant en ce qui concerne la musculature massétérine, qui explique la chute du maxillaire inférieur, nécessitant sa luxation lors de l'injection initiale.

L'intubation, excepté 2 cas, a toujours été aisée, même dans la série I effectuée sans curares, la mise sous respirateur étant toujours également facile.

le pouvoir analgésique est médiocre, comme en témoignent :

- les mouvements cloniques des extrémités, au début du geste chirurgical,
- qui ont pratiquement disparu grâce à l'adjonction de Gallamine.

b - Les effets observés

sont remarquables :

le pourcentage modéré des chutes tensionnelles à l'induction dans nos quatre séries, puisque seuls 38 % des cas en sont affectés, de même que sa discrétion (de 10 %) pour la maxima, de 8 % pour la minima ; A l'opposé, nous avons noté 56 % d'ascension tensionnelle, avec un cas d'accès hypertensif à l'induction (obs. n° 18) ; cet éventail nous fait donc recommander la prudence en cas d'emploi du CT 1341 chez les hypertendus sévères.

la bonne tolérance générale du produit (92), avec des extrémités chaudes et une circulation capillaire correcte quelle que soit la durée de l'intervention, ce qui peut être mis au compte de l'absence d'acidose métabolique sous CT 1341, comme l'ont signalé du CAILLAR et RIOUX (26).

le réveil bien qu'un peu long à s'amorcer (compte tenu des conditions du protocole) est dès ce stade rapidement clair et lucide. Il n'y a pas de queue d'anesthésie, la conversation étant possible avec le sujet dans les 45 minutes suivant l'arrêt du perfuseur.

2 - Le CT 1341 administré à débit constant

Un tel emploi du CT 1341 nécessite l'adjonction d'un analgésique, qui peut être le prototype d'azote, comme en témoigne l'amélioration de la narcose dans la série IV par rapport aux autres séries.

Par ailleurs, l'utilisation d'un curare non indispensable, on l'a vu, dans les interventions stomatologiques et maxillo-faciales semble nécessaire :

- en cas de chirurgie orthopédique et vraisemblablement en chirurgie viscérale vu le caractère de la myorelaxation souhaitée en de telles circonstances
- au cours d'interventions de longue durée.

A souligner ici l'excellente tolérance du CT 1341 administré selon notre technique et la stabilité tensionnelle en cours d'entretien de l'anesthésie. Il a été précédemment vu un cas d'hypotension sévère à l'induction, très rapidement et totalement réversible sous remplissage ; par ailleurs aucun accident mettant en jeu la vie du patient n'est signalé, quelque soit la série ou la durée de l'anesthésie.

Nous pouvons ainsi, à la suite de certains travaux, notamment ceux de DUVAL (47) concernant l'utilisation du CT 1341 pour les "mauvais risques" anesthésiques, envisager l'anesthésie de tels sujets par notre technique d'administration à débit minimal efficace.

3 - Le CT 1341 par rapport aux narcohypnotiques homologues

L'hydroxydione, "ancêtre" du CT 1341 s'en distingue surtout par des inconvénients liés en partie :

- à la durée de l'induction, longue
- aux risques veineux thrombophlébitiques qui ont restreint ses indications.

Celles-ci demeurent cependant :

- pour les mauvais risques anesthésiques
- notamment les insuffisants respiratoires (6 - 7).

Le Propanidide constitue, tout comme le CT 1341 un narcohypnotique d'action brève et il a été l'objet dans un travail antérieur (114) d'un mode d'administration analogue.

Il se différencie cependant du CT 1341 par :

- une moins bonne tolérance en longue durée
- l'apparition d'une acidose métabolique lorsqu'il est administré seul, mais qui régresse dans les cas d'utilisation conjointe de N2O à 60 %
- une hypotension quasi constante et notable à l'induction ne régressant que de façon discrète en phase d'entretien (concrétisée dans une observation sous la forme d'un collapsus sévère avec O.A.P. secondaire, vraisemblablement dû à un excès de remplissage).
- et surtout par les doses très importantes nécessaires à l'entretien d'une narcose prolongée.

II - INCIDENCES DES DIVERSES ASSOCIATIONS

1 - Comparaison des séries

Elle sera envisagée sous l'angle de l'influence respective :

- des curares
- du N2O

a - influence de la curarisation

Les deux séries homologues sont les séries I et II, avec ou sans Gallamine, sous 30 % de N2O.

Les doses de perfusion (DPe) sont nettement diminuées par l'adjonction de curare. Les DPe moyennes varient pratiquement du simple au double pour une qualité de narcose (0,5) de 4 + en II par rapport à I, résultats significatifs à 2 % (moyennes et variances).

a curarisation, rappelons-le avait été prescrite pour réduire l'amplitude des mouvements toniques observés à l'induction dans 84 % des cas de la série I.

Le pourcentage est réduit :

- à 60 % dans la série II,
- à 64 % dans les 3 séries curarisées (II - III - IV),

Résultats qui témoignent, au moins en II, de l'action de la Gallamine utilisée pour lutter contre la survenue de clonies à l'induction et en début d'entretien de la narcose.

b - influence du N20

Selon le pourcentage de N20 utilisé, 3 groupes sont individualisés.

Comparaison des séries II et III, avec et sans N20 à 30 % (+ curares) :

- Globalement, comme on l'a vu au chapitre statistiques, la dose de perfusion n'est pas significativement réduite sous l'action des 30 % de N20, résultat attestant le rôle modeste du N20 à ce pourcentage.
- Par contre en QN 4 +, la réduction des doses moyennes de perfusion semble plus nette, donc le N20 aurait tout de même une certaine action.

A noter qu'il intervient dans ce dernier résultat un facteur lié à l'entraînement de l'opérateur quant à la technique anesthésique qui peut précisément expliquer cette réduction des doses pour la série II.

Comparaison des séries II et IV, où sont étudiées les incidences respectives du N20 à 30 % et 60 % :

- La réduction de la DPe (dose de perfusion) est statistiquement significative à 8 %, alors que la dose de Narcose n'est pas modifiée de façon significative.
- Il en découle un raccourcissement du temps de réveil qui semble net pour la QN 4 + ; en fait si l'on examine statistiquement ces deux séries de façon globale, le TRe apparaît non significativement réduit, contrairement à ce qu'on pouvait déduire de la réduction de la DPe vue plus haut.

Comparaison des séries III et IV où se décèle au mieux l'influence du N20 à 60 %, toujours sous curares :

- La réduction de DPe est statistiquement significative à 4 % ; la réduction de la DNe ne l'est pas.
- Par ailleurs la série IV semble la plus satisfaisante sur le plan de la QN avec 18 cas sur 25 cotés 4 +.

Au total, la confrontation des résultats statistiques montre essentiellement :

- L'action statistiquement significative
 - . des curares
 - . et du N20 à 60 % sur la réduction des doses de perfusion utilisées.

L'incidence quasi nulle du N20 à 30 % sur les variations de DPe entre les séries concernées prises globalement.

La non modification du temps de réveil :

- selon les associations de drogues
- par les modifications
 - . des DNc
 - . et des DPe.

2 - Tolérance du CT 1341

La série I où les doses utilisées sont les plus élevées témoignent de l'excellente tolérance du CT 1341.

L'observation N° 10, détaillée précédemment, dans laquelle 5 ampoules de CT 1341 furent par erreur rapidement administrées à la suite de la dose d'induction est extraite également de cette série I.

Ce produit voit donc confirmée ici sa faible toxicité (13), d'autant qu'aucune acidose métabolique n'est notée.

3 - Susceptibilité individuelle

Les augmentations de doses de perfusion n'ont pas toujours un effet sur l'importance des mouvements cloniques distaux. En effet, la présence de ceux-ci intervenant dans la cotation de la qualité de narcose obtenue, il apparaît que les doses de perfusion des classes 3 +, sont plus élevées qu'en 4 +, quelles que soit les séries envisagées.

4 - Pouvoir cumulatif

Il semble nécessaire à la lumière des résultats qui suivent de réviser la notion d'après laquelle le CT 1341 est totalement dépourvu d'effet cumulatif, ainsi qu'il était signalé dans les premiers travaux (100).

a - données quantitatives

Leur étude a été permise par l'utilisation du perfuseur électrique et de la canule veineuse à double lumière lesquels, comme on l'a vu au chapitre protocole, nous ont donné la possibilité de travailler avec un débit minimal efficace (perfuseur ralenti selon la tolérance clinique à partir d'un réglage initial standard de 9 μ l/Kg/minute.

Ainsi avons-nous pu, dans le tableau suivant page 107, rassembler les différences débit enregistrées entre :

- t_0 , réglage initial du perfuseur
- $t_{\frac{1}{2}}$, à 30 minutes
- t_1 , à 60 minutes
- t_f , à la fin de l'intervention.

Les résultats sont exprimés :

-) - en valeur absolue ($\mu\text{l/Kg/mn}$)
-) - en pourcentage du débit initial correspondant à l'instant t_0 .

Ces différences sont étudiées pour chaque degré de qualité narcotique (QN) à l'intérieur de chaque grande série (I - II - III - IV) :

- en ce qui concerne les doses de perfusion (D), $D_{\frac{1}{2}}$, D_1 , D_f),
- comparativement aux temps de réveil moyens correspondant (TRe).

Il apparaît ainsi :

-) - que les interventions de plus longue durée ont le meilleur pourcentage de qualité de narcose optimale (4 +)
-) - que la qualité de narcose varie dans le même sens :
 - * que les différences de débit entre le début et la fin de l'intervention ;
 - * et donc que ces différences de débit sont d'autant plus importantes que le temps de perfusion (TPe) augmente (sauf 1 cas).
-) - le temps de réveil (TRe) est peu influencé par les diverses associations définissant les 4 séries.

Cependant, la série IV (CT 1341/Gallamine/60 % N₂O/O₂), pour la qualité de narcose cotée 4 +, possède le temps de réveil moyen le plus faible (16 minutes).

En effet :

- * l'adjonction de N₂O à 60 % a permis de réduire la dose de perfusion
- * la diminution de l'accumulation de CT 1341 qui en résulte a favorisé le réveil de tels sujets, mais dans des variations statistiquement non significatives.

L'analyse statistique exposée numériquement dans le chapitre précédent corrobore ces résultats, montrant pour les séries II et surtout IV une diminution statistiquement significative des doses de perfusions à $\frac{1}{2}$ heure et 1 heure.

SERIE	QN	TRe	20		21		22		23	
			μL/Kg/mn	%	μL/Kg/mn	%	μL/Kg/mn	%	μL/Kg/mn	%
I	4 +	21	6,4	52	5,1	45	12	60		
	3 +	18	7,3	41	6,8	36	7,5	45		
	2 +	24	4,35	24	2,2	13	5,7	45		
	1 +	30	0	0	0					
	0	38	3,7		4,5					
II	4 +	22	7,3	52,5	5,78	27	7,4	47		
	3 +	21	7,02	40	5,1	30	8,03	38		
	2 +	24	5,06	50	4,3	26	5,7	33		
	1 +									
	0	21	7,4		5,2		7,2			
III	4 +	25	10	54	6,6	36	10	54		
	3 +	21	5,3	45	5,3	40	10	63		
	2 +	20	6,1	35	5,6	35	4	20		
	1 +									
	0	21	6,2		5,6		6,2			
IV	4 +	16	16,6	52	7,28	34	9,7	53		
	3 +	21	11,5	68	6,9	41	10,2	57		
	2 +									
	1 +									
	0	17	15		6,7		9,3			

Ainsi en "pilotant", le réglage de la perfusion à débit constant, de telle sorte qu'on obtienne un sommeil de profondeur cliniquement identique, on réduit cette dose de perfusion (DPe) dans des proportions toujours plus importantes au bout d'une heure que d'une demi-heure (sauf dans un cas).

Ces résultats nous semblent un argument notable en faveur de la présence d'un pouvoir cumulatif lors d'une narcose sous CT 1341.

Cependant, on peut également considérer qu'il s'agit plutôt d'une variation de sensibilité du sujet au CT 1341 au cours de l'anesthésie générale ainsi réalisée.

b - Etudes E.E.G. dans 5 cas d'anesthésie générale prolongée sous CT 1341 administrée à débit constant.

But :

Il s'agissait de préciser l'existence éventuelle d'un pouvoir cumulatif du CT 1341.

Après 3 E.E.G. préliminaires (cf chapitre résultats E.E.G.) 1 - 2 - 3 -, les sujets (cas 4 et 5) ont été testés en mesurant au début et à la fin de l'anesthésie générale les temps de réapparition des rythmes d'éveil E.E.G. à dose d'entretien égale, réduite à la moitié de la dose d'entretien initiale (DEI) utilisée dans nos 75 cas, soit $D = \frac{9}{2} = 4,5 \mu\text{l/Kg/minute}$, toujours réglée par perfuseur électrique.

Protocole :

* A to : . induction (0,1 ml/Kg CT 1341 + 1 mg/Kg Gallamine ; intubation ; mise en service du respirateur ; ventilation alimentée par un mélange N2O 60 % / O2 40 %) . perfuseur alors réglé à 4,5 $\mu\text{l/Kg/minute}$. l'E.E.G. s'aplatit.

On note ensuite :

* t1 : . délai de réapparition du rythme E.E.G. de réveil . le geste chirurgical est en cours . on règle alors le perfuseur à 75 % de la dose d'entretien initiale de façon à obtenir un tracé E.E.G. stable et le plus déprimé possible jusqu'à :

3 , fixé arbitrairement, on règle de nouveau le perfuseur à 50 % de la dose classique, jusqu'à

4 , où réapparaît le rythme d'éveil.

EEG IL

 Δ MONOMERNE Δ POLYMERNE

EEG nous CT1341

(1)

(2)

 $\uparrow 1 \text{ cm} = 50 \mu\text{V}$



$\uparrow 1cm = 50\mu V$

BURST

spindle.



Complex K

(3)



spindle
onda
lente



DEPRESSION EEG

ERACHES DE
RYTHMES DE REVEIL

Reveil Clinique

"Burst Suppression"

(4)

(5)

EEG

Ainsi :

- en comparant $t_4 - t_3$ et $t_1 - t_0$, qui sont situés respectivement en fin et début d'intervention, on étudie la durée de réapparition des rythmes de réveil, donc l'éventuelle accumulation du CT 1341 en éliminant :

- . pour $t_1 - t_0$ l'influence de la dose d'induction préalable avec une DPe à 50 %
- . et pour $t_4 - t_3$, celle d'une dose préalable de 75 %, donc inférieure à la dose d'entretien prévue dans le protocole.

Si $t_4 - t_3$, temps de récupération des tracés de réveil sous DPe de 75 % après $t_3 - t_2$ à 75 % est supérieure à $t_1 - t_0$, temps de récupération sous DPe de 50 % après la dose d'induction, on peut déduire qu'il existe soit une certaine accumulation du CT 1341, soit une variation dans le temps de la sensibilité des sujets concernés au CT 1341.

- par ailleurs, sur le plan comportemental il est remarquable :

- . qu'après $t_1 - t_0$ s'amorce rapidement le réveil clinique
- . alors qu'après $t_4 - t_3$, celui-ci n'apparaît qu'après un TRe stable (voir tableau suivant).

Résultats :

	N°	AGE (ans)	POIDS (Kg)	TPe (mn)	TRe (mn)	$t_1 - t_0$ (mn)	$t_4 - t_3$ (mn)
Cas Préliminaires	1	22	62	78	32		
	2	54	65	80	20		
	3	18	53	95	20		
Protocole E.E.G.	4	13	50	102	20	12	43
	5	22	63	75	20	10	15

En 4 et 5 $t_4 - t_3$ est supérieur à $t_1 - t_0$, dans des conditions analogues

- . sur le plan des DPe
- . et des doses préalablement injectées.

c - Conclusion

Il paraît plausible, à la lumière des résultats

- quantitatifs où la différence des débits d'administration de CT 1341 à $\frac{1}{2}$ heure et 1 heure est significative,

- E.E.G. qui corroborent les précédents en montrant le retard d'apparition des tracés de réveil, à dose égale d'entretien, en fin d'anesthésie par rapport au début de celle-ci, que le CT 1341 possède un certain pouvoir cumulatif.

Cette étude est cependant critiquable, puisque

- seuls 2 cas ont bénéficié du protocole approprié,
- les données comparées sont extraites de phases anesthésiques différentes (T4 - t3 après la phase chirurgicale, t1 - to pendant celle-ci) d'où l'induction d'une composante stimulatrice dans le raccourcissement de t1 - to par rapport à t4 - t3, les manoeuvres chirurgicales algogènes pouvant peut-être accélérer la vitesse de réapparition des rythmes de réveil entre to-t1.
- enfin une interprétation plus restrictive pourrait en dernière analyse interpréter ces résultats comme étant le reflet d'une modification en cours d'anesthésie générale de la sensibilité du sujet au CT 1341.

Au demeurant, il n'est pas impossible, comme le suggérait le Dr THOMAS (1) que l'effet cumulatif apparent ne s'exteriorise qu'à partir de certaines DPe, qui se situent en règle entre 5 et 10 $\mu\text{l/Kg/minute}$.

II - ADMINISTRATION A DEBIT CONSTANT

Elle revêt un double intérêt :

1 - Intérêt théorique

Le chapitre qui précède en est l'illustration en effet :

Le débit constant, assuré par canule veineuse à double lumière et perfuseur électrique permet seul la connaissance du débit instantané d'une drogue ainsi administrée, avec la précision indispensable qu'avaient déjà souligné les premiers travaux réalisés dans le domaine tant thérapeutique avec :

- la Xylocaïne (73 - 79)
- l'Isoprotérénol (76)
- l'Héparine pour l'héparinisation régionale des reins artificiels, et la pharmacodynamique (application aux tests à l'Isoprotérénol par MILHAUD - 75).

2 - Intérêt pratique

Il réside dans l'obtention d'un protocole utilisable en pratique.

Les doses que l'on peut proposer sont extrapolées de la série IV, comportant CT 1341/Gallamine/N2O 60 %/O2 dans laquelle on relève, sur un total de 25 cas, 18 narcoses notées 4 +.

Il leur correspond une dose de Perfusion (DPe) moyenne de $6,17 \mu\text{l/Kg/minute}$ que l'on peut retenir en pratique. Elle représente à titre de référence pour un sujet de 70 Kg et une intervention de 60 minutes, 26 ml environ soit 5 à 6 ampoules de CT 1341 à prévoir en plus de la dose d'induction qui serait dans le cas pris pour exemple de $0,1 \text{ ml/Kg}$ soit 7 ml ; le nombre total à utiliser est de 7 ampoules environ (à noter que 14 ampoules de Propanidid sont nécessaires pour une anesthésie de poids et durée identiques).

De cette dose standard on peut rapprocher les valeurs extraites des travaux où le CT 1341 a été administré en longue durée :

- soit seul pour une sédation contrôlée (RAMSAY - 97) $79 \mu\text{l/Kg/minute}$
- soit comme narcohypnotique, associé à des curares, au N2O et au Dextromoramide
 - . en perfusion diluée : CHACORNAC - 31 - $4 \mu\text{l/Kg/minute}$
 - . en perfusion concentrée : RAFAL - 94 - $1,1 \mu\text{l/Kg/minute}$
 - . à la seringue automatique : du CAILLAR - 25 - $2 \mu\text{l/Kg/minute}$

Notre dose de $6,17 \mu\text{l/Kg/minute}$ est donc :

* très réduite par rapport à RAMSAY où le CT 1341 était utilisé totalement seul, et dilué,

* augmenté par rapport aux trois autres travaux où le CT 1341 était associé à du Dextromoramide, du N2O et des curares dont l'association potentialise l'action de l'agent narcotique et permet une réduction de son débit.

L'utilisation du CT 1341 dans notre travail avec pour seul analgésique le N2O ne met donc pas en évidence une grande augmentation des doses de perfusion par rapport aux anesthésies classiques balancées.

ADDENDUM

Ce travail a été réalisé à la suite d'une demande d'expertise effectuée auprès de Monsieur A. MILHAUD par les Laboratoires GLAXO.

Il n'a été entrepris qu'après étude de nombreuses publications concernant le T 1341, ayant notamment fait la preuve de son innocuité ; par ailleurs le maximum de précautions a été exigé dans le but de ne faire courir aucun risque aux patients concernés.

Cette étude pose une fois de plus le problème difficile de l'expérimentation humaine en général, mais aussi du cas particulier de l'anesthésie, puisque l'expérimentation animale, quelle qu'elle soit ne s'effectue que sur des animaux préalablement endormis, le plus souvent aux barbituriques ; les résultats chez l'animal étant déjà sujets à caution, on conçoit alors le problème de leur transposition chez l'homme, qui explicite l'impérative nécessité d'une expérimentation humaine en anesthésiologie.

C O N C L U S I O N

75 cas d'anesthésie générale prolongée ont été effectués dans le Service de Pédiatrie du C.H.U. d'AMIENS (à l'exclusion de 3 cas pratiqués en chirurgie orthopédique).

Le CT 1341 est utilisé pour l'induction selon un protocole désormais habituel ; l'entretien de la narcose a par contre été assuré par le CT 1341 administré à débit constant par canule veineuse à double lumière, et perfuseur électrique, ce qui constitue la technique particulière à ce travail.

Le CT 1341 a été utilisé :

- Dans 20 cas, sans curare, avec 30 % de protoxyde d'azote (série I)
- Dans 55 cas, avec curare et selon les séries
 - . 30 % de protoxyde d'azote (Série II)
 - . oxygène pur (Série III)
 - . 60 % de protoxyde d'azote (Série IV).

L'adjonction de curare n'a pas modifié de façon sensible les conditions de l'intubation, qui a toujours été relativement aisée.

La série IV est apparue la plus satisfaisante, tant sur le plan de la qualité de la narcose obtenue qu'au niveau des doses utilisées qui sont ici les plus faibles : 0,1 microlitres/Kg/minute sont suffisants pour obtenir 18 anesthésies de bonne qualité sur les 25 que compte cette série, laquelle comportait des interventions durant 33 à 274 minutes.

Les effets secondaires sont surtout présentés par des mouvements cloniques des extrémités apparaissant à l'induction, et qui ont été le plus fréquemment rencontrés dans la série I effectuée sans curare.

Par ailleurs, aucun accident n'a marqué l'étude de ces 75 cas.

Les incidents sont en outre peu fréquents :

- à l'exception de 10 rashs transitoires à l'induction
- aucun cas de nausées ni de vomissements n'a été rencontré
- un cas d'hypotension à l'induction au CT 1341 a été rapidement et complètement récupéré sans séquelles.

En outre, à l'inverse de ce qui est bien connu pour des produits stéroïdiens plus puissants, tel l'hydroxydione, l'innocuité veineuse semble ici totale.

La tachycardie à l'induction est la règle, tandis que la pression artérielle est modifiée de façon modérée dans les proportions suivantes :

- augmentée dans 56 % des cas
- diminuée dans 38 % des cas
- inchangée ailleurs.

La tolérance clinique s'est révélée excellente, en particulier sans apparition de marbrures cutanées, la circulation capillaire restant de bonne qualité quelle que soit la durée de la narcose, avec conservation de l'équilibre acido-basique (contrairement à ce qui avait été constaté dans un travail antérieur (27) consacré au PROPANIDIDE administré selon un protocole identique). L'alcalémie est presque toujours la règle, avec une alcalose gazeuse liée à une légère hyperventilation sous respirateur.

Il n'a été relevé en effet aucun cas d'acidose.

Des travaux antérieurs n'ont pas mis en évidence d'accumulation du CT 1341. Cependant, un certain nombre de nos résultats, notamment électroencéphalographiques, tendent à montrer que cette accumulation existe.

Ainsi, l'étude de ces 75 cas permet de dégager les points suivants :

- L'intérêt du CT 1341 en anesthésie générale prolongée en raison de la rareté de manifestations secondaires gênantes.

- La bonne indication de la chirurgie maxillo-faciale et stomatologique pour laquelle :

- . la myorelaxation massétérine a toujours été satisfaisante, même en l'absence de curare
 - . le protoxyde d'azote est suffisant pour assurer l'analgésie, ne nécessitant pas de morphinomimétiques I.V..
- La commodité de l'administration du CT 1341 à débit constant assurant :
- . un réglage précis et instantané du débit injecté
 - . un confort technique notable.

Au total, la conjonction réalisée dans ce travail entre une drogue d'élimination rapide et un mode d'administration à dose minimale efficace permet d'envisager sous un autre angle l'anesthésie ambulatoire vu l'excellente réversibilité de la narcose ainsi induite.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AAF Cassette "Stéroïdes Anesthésiques" N° 15 - nov 1972
- 2 - ALEGRIA D., BENOIT I., DUTERTRE Y.
Essai de l'alfatésine en chirurgie infantile - 1e résultats
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév 1974
- 3 - APPELGREEN, LE., KARLSSON R.
Acta Endocrinologica (Copenhagen) Supplementum 1969 - 84 - 138
- 4 - ARORA M.V., CARSON I.W., DUNDEE J.W.
Alteractions in response to somatic pain associated with anaesthesia.
British J. Anaesth., 1972, 44, 590-592
- 5 - BÄRALE F.
Effet de l'Alfatésine sur le système cardio-vasculaire du lapin.
Malte Symposium Alfatésine 15 fév 1974
- 6 - BENKE A., GOGOLAK G., STUMPF C.H., TSCHAKALOFF C.H.
Althesin and hydroxydione : comparative laboratory and clinical investigations.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, suppl. 2, 120-123.
- 7 - BENKE A., GOGOLAK G., STUMPF C.H., TSCHAKALOFF C.H.
Vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen von
CT 1341 und Hydroxydion.
Der Anaesthesist, 1972, 21, (8), 344-349.
- 8 - BIMAR J., BOUYARD P., du CAILLAR J., CAMPAN L.,
CHACORNAC R., GAUDY J.M., et coll.
Discussion sur les propriétés cardio-vasculaires du CT 1341.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 524-528.
- 9 - BIMAR J., LEPOULEUF N.
Les effets sur le système nerveux central du CT 1341.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 491-515.
- 0 - BJORKHEIM I., GUSTAFSSON J.A. et S.A.
European Journal of Biochemistry, 1970, 16, 557.
- 1 - BOUYARD P.
Pharmacologie de l'alphadione (CT 1341)
Méditerranée Méd., 1973, I, (6), 151-164.

- 2 - BOUYARD P., COTTE G., MESDJIAN E., GASTAUT J.A.,
JADOT G., MARTELLI M.
Place du CT 1341 (Alfatésine) parmi les stéroïdes anesthésiques :
ses propriétés pharmacodynamiques.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 481-490.
- 3 - BOUYARD P., COTTE G., GASTAUT J.A., JADOT G.,
MARTELLI M. et MESDJIAN E.
Etude toxicologique et pharmacologique de l'alfatésine
nouvel anesthésique stéroïdien
Malte Symposium Alfatésine 15 fév 1974.
- 4 - BOYAN C.P., HOWLAND W.S., BELLVILLE J.W.
Electroencephalographic pattern during steroid narcosis
Anaesthesia et Analgesia 1956, 35, 415-417.
- 5 - BRADFORD E.M.W., MILLER D.C., CAMPBELL D., BAIRD W.L.M.
CT 1341 : Interaction with some anaesthetic agents.
British J. Anaesth., 1971, 43, 940-946.
- 6 - BRADLOW H.L., FUKUSHIMA D.K., ZUMOFF B., HELLMANN L.
et GALLAGHER T.F.
1967 - The steroids 10, 389.
- 7 - BRODIE B.B., HOGGEN C.A.M.
Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1957, 9, 345.
- 8 - BRODIE B.B., LOWMAN E.W., BORN J.J., LEE P.R., CHENKIN T.,
GOLDMANN A., WEINER M., STEELE J.M.
1954 - American Journal of Medicine, 16, 181.
- 9 - BRUCKNER J.B., GETHMANN J.W., PATSCHKE D., REINECKE A.,
TARNOW J.
The influence of barbiturate, halothane, fentanyl-piritramide,
ketamine and CT 1341 (a new steroid anaesthetic) on the uptake
time and uptake volume in experimental haemorrhagic shock.
Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 47, F. 3/20.
- 10 - BUNODIERE M., RAFAL S., DELIGNE P.
Notre expérience du CT 1341 (Alfatésine) pour l'anesthésie générale en
chirurgie.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 549-556.

- 1 - du CAILLAR J., RIOUX J., VIRAPIN P.
Soins dentaires sous anesthésie générale ambulatoire au CT 1341.
Ann. Anesth. Franç., 1972, 13, (3), 487-491.
- 2 - du CAILLAR J., LEFEBVRE F., KIENLEN J., MOREAU - PETITDIDIER
Effets chez l'homme d'une perfusion d'un nouvel agent anesthésique stéroïdien : le CT 1341 Glaxo (Althesin) avec étude particulière des effets cardiovasculaires.
Ann. Anesth. Franç., 1972, 13, (1), 33-45.
- 3 - du CAILLAR J., COSSETTE G., LEFEBVRE F., KIENLEN J.,
Effet du CT 1341 sur la compliance pulmonaire totale.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (1), 53-57.
- 4 - du CAILLAR J.
Les effets respiratoires du CT 1341.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 535-539.
- 5 - du CAILLAR J., EVRARD O., PEGURET C., DESCHODT J.
Anesthésie à l'Alfatésine par perfusion à la seringue automatique à débit constant.
Ann. Anesth. Franç., 1974, XV, 7, 661-670.
- 6 - du CAILLAR J., RIOUX J.
Indication du CT 1341 en anesthésie ambulatoire
Malte Symposium Alfatésine 15 fév 1974.
- 7 - CAMPBELL D., FORRESTER A.C., MILLER D.C., HUTTON I.,
KENNEDY J.A. et coll.
A preliminary clinical study of CT 1341. A steroid anaesthetic agent.
British J; Anaesth., 1971, 43, 14-24.
- 8 - CAMPBELL D., MILLER D.C., BRADFORD E.M.W.
Althesin : further studies of interaction with anaesthetic agents.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 123-128.
- 9 - CARD B., Mc CULLOCH R.J., PRATT D.A.H.
Tissue distribution of CT-1341 in the rat : an autoradiographic study.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 34-37.
- 10 - CHACORNAC R., CONVERT J., DELEUZE R.
Emploi du CT 1341 en neurochirurgie.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 565-571.

- 31 - CHACORNAC R., CONVERT J., DUGRES B., DELEUZE R.
Intérêt de l'alfatésine en neurochirurgie et neuroradiologie.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév 1974.
- 32 - CHILD K.J., CURRIE J.P., DAVIS B., DODDS M.G.,
PEARCE D.R., TWISSELL D.J.
The pharmacological properties in animals of CT 1341.
A new steroid anaesthetic agent.
British J. Anaesth., 1971, 43, 2-13.
- 33 - CHILD K.J., ENGLISH A.F., GILBERT H.G., WOOLLETT E.A.
An endocrinological evaluation of CT 1341 with special reference
to reproduction.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 51-55.
- 34 - CHILD K.J., GIESON W., HARNBY G., HART J.W.
Metabolism and excretion of CT 1341 in the rat.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 37-43.
- 35 - CLARKE R.S.J., MONTGOMERY S.J., DUNDEE J.W., BOVILL J.G.
Clinical studies of induction agents : CT 1341, a new steroid anaesthetic.
British. J. Anaesth., 1971, 43, 947-952.
- 36 - CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W., CARSON I.W.
Some aspects of the clinical pharmacology of Althesin.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 62-65.
- 37 - COCKER J.D., ELKS J., MAY P.J., NICE F.A., PHILLIPS G.H.,
WALLS W.F.
The Journal of Medicinal Chemistry 1965, 8, 417.
- 38 - COLEMAN A.J., DOWNING J.W., LEARY W.P., MOYES D.G., STYLES M.
The immediate cardiovascular effects of Althesin (Glaxo CT 1341),
a steroid induction agent, and thiopentone in man.
Anaesthesia, 1972, 27, (4), 373-378.
- 39 - DAVIS B., PEARCE D.R.
An introduction to Althesin (CT 1341).
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 13-17.
- 40 - DAVIS R.E., PLOTZE J., LE ROY G.V., GOULD R.G., WERBIN H.
Amer. J. of Obst. and Gyn. 1956, 72, 740.

- 1 - DAVY H.
Researches, chemical and philosophical chiefly concerning NITROUS OXIDE
London BUTTERWORTHS (Fac. sim. reprod.).
- 2 - DELIGNE P., BUNODIERE M.
Le CT 1341 (Alfatésine) en convulsivothérapie.
Ann. Anesth. Franç. 1973, 14, (6), 587-593.
- 3 - DIXNEUF B., HEURTEL A., RODINEAU M., TAGLIONI R.
Utilisation de l'alfatésine chez le sujet âgé.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974
- 4 - DORNE R., GOUDOT B., LATARJET J., GILLEY D., BANSSILON V.G.
L'alfatésine en urologie.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 5 - DOWNING J.W., COLFMAN A.J., MEER F.M.
An intravenous method of anesthesia for caesarean section.
Part III : Althesin.
British J. Anaesth., 1973, 45, (4), 381-387.
- 6 - DURON
Conseil Scientifique. Fac. Med. Amiens - Discussion.
- 7 - DUVAL G., GAUDY J.H.
Intérêt de l'alfatésine dans les anesthésies à haut risque.
Ann. Anesth. Franç. 1974, XIV, 7, 671-676.
- 8 - EMPERAIRE N., BIMAR J.
Premiers essais cliniques d'un nouvel agent anesthésique stéroïde : le CT 1341
Méditerranée Méd., 1973, 1, (6), 167-189.
- 9 - FOEX P., PRYS-ROBERTS C.
Effets cardiovasculaires du CT 1341 (Althesin).
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 517-523.
- 0 - FOLEY E.I., WALTON B., SAVEGE T.M., STRUNIN L., SIMPSON B.R.
A comparison of recovery times between Althesin and methohexitone
following anesthesia for electro-convulsive therapy.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 112-115.
- 1 - FORDHAM R.M.M., AWDRY P.N., PATERSON G.M.
The suitability of Althesin for use as an induction agent in intra-ocular surgery.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2., 129.

- 52 - FREEMAN T., PEARSON J.P.
Clin. Chem. Acta 1969, 26, 235.
- 53 - GALLAGHER T.F., BRADLOW H.L., FUKUSHIMA D.K., BEER C.T.
KRITCHEVSKY T.H., STOKEN M., EDINOFF M.L., HELLEMAN L., DOBRINER K.
Recent Progress in Hormon Research (1954), 9, 411.
- 54 - GALLEY A.H., LERMAN L.H.
New Technique with hydroxydion
British Med. J. (1959), 1, 332.
- 55 - GAUDY J.H., CAMPINOS L., PALACCI J., DUVAL G.
CT 1341 (Alfatésine) et risque hépatique.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 577-585.
- 56 - GAUDY J.H., CAMPINOS L., PALACCI J., DUVAL G.
Utilisation du CT 1341 (Alfatésine) au cours de l'opération césarienne.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 595-598.
- 57 - GAUTHIER - LAFAYE J.P., ANDRES M., MASSON J.,
BELEY J.P., PINELLI J. et coll.
Le CT 1341. Nouvel agent anesthésique.
Anesth. Anal. Réan., 1972, 29, (4), 519-537.
- 58 - GAUTHIER - LAFAYE J.P., WASMER J., BARDOT G., MULLER P.,
DELLENBACH P., KELLER B.
CT 1341, anesthésique pour opération césarienne.
Anesth. Anal. Réan., 1973, 30, (4), 705-719.
- 59 - GAUTHIER - LAFAYE J.P., GAUTHIER - LAFAYE J., BARDOT G.,
BOPP P., FARNY J.
CT 1341, anesthésique pour opération césarienne.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 60 - GLAXO Monographie Alfatésine
- 61 - GOLD M., HERLICH M.
Pulmonary compliance during anaesthesia.
Anaesthesiology (1965), 26, 281-288.
- 62 - GRADY H.J., ELLIOTT W.H., DOISY E.A. Jr, BROCKLAGE B.S., DOISY E.A.
Journal of Biological Chemistry (1952), 195, 755.
- 63 - HANNGREEN A., HANSSON E., SJOSTRAND S.E., KILBERG S.
Acta Endocrinologica (Copenhagen) 1964, 47, 95.

- 4 - HANQUET M.
Manuel d'anesthésie - Masson et Cie 1972.
- 5 - HEALY T.E.J., BIRMINGHAM A.T., CHATTERJEE S.C.
A comparison of the effect of induction of anaesthesia by thiopentone or Althesin on the duration of action of suxamethonium.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 90-92.
- 6 - LANSOY D.
Thèse - AMIENS - à paraître.
- 7 - LAUBACH G.D., P'AN S.Y., RUDEL H.W.
Steroid anaesthetic agent.
Science (1955), 122, 78.
- 8 - LAXENAIRE M.C., PICARD J.M., SCHMITT J., KURTZ M., DEVAUX C.
CT 1341 en anesthésie ambulatoire : corrélation entre les tests de réveil et l'E.E.G.
Ann. Anesth. Franç., 1974, 15, 9, 817-822.
- 9 - LAXENAIRE M.C., WEBER M., NARTINELLE F., HOTTIER M.C., PICARD J.M.,
Appréciation du réveil par des tests psychomoteurs et l'E.E.G. après anesthésie à l'alfatésine.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 0 - LEARY W.P., COLEMAN A.J., DOWNING J.W., MOYES D.G.
The immediate cardiovascular effects of Glaxo CT 1341, a steroid induction agent in man.
South Afr. Med. J., 1972, (24 juin), 877-880.
- 1 - LERMANT H.
Brit. Med. J. (1956), 2, 129.
- 2 - LEVANTE A.
Variation de l'activité des neurones de la corne dorsale du chat après injection d'alfatésine.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 3 - LEVY R.
Contribution à l'étude de l'administration de médicaments à débit constant par voie veineuse.
Thèse Paris 1970.
C.M. 12 février 1972, 94, 7, p. 1225

74 - MARKARIAN J.

Contribution à l'étude d'un nouvel agent anesthésique stéroïde,
le CT 1341 Glaxo. A propos de 100 cas personnels.
Thèse pour le Doctorat en Médecine - Clermont-Ferrand, 1972.

75 - MILHAUD A.

A propos d'une technique de perfusion à débit constant.
Application à des tests à l'isoprotérénol.
Ann. Anesth. Franç., 1971, 12, 3.

76 - MILHAUD A., POTTIER J.C., FONTAINE G., GROSGOGEAT Y., FACQUET J.

Intérêt des perfuseurs électriques pour l'administration à doses
constantes d'isoprotérénol dans le traitement du BAVC.
Presse Med, 1968, 76, n° 48, 22-75.

77 - MILHAUD A., COMBES J., KING, NIVET M., ALHOMME P., FACQUET J.

Journée Régionale de l'Ann. Anesth. Franç. - MONTPELLIER 11 mai 1969
In : Ann. Anesth. Franç., 11, (3).

78 - MILHAUD A., et coll.

Alfatésine en induction dans les N.L.A.
(Comm. pers. après expertise - 1974)

79 - MILHAUD A., et coll.

Remarques sur l'utilisation de la lignocaïne dans le syndrome d'hyperexcitabilité
de l'infarctus du myocarde récent.
Arch. Mal. Coeur - 62e année - N° 10 - p : 1474-1484.

80 - MONASTA G., LUZZANI A., ISCHIA S.

Catabolisme hépatique de l'Alfatésine.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

81 - MONTGOMERY S.J., CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W., BOVILL J.G.

Clinical studies with a new steroid anaesthetic, CT 1341
British J. Anaesth., 1971, 43, 718.

82 - MURPHY F.J., GAUDAGNI N.P., DEBON F.

Journal of the American Medical Association (1955), 158, 1412

83 - New intravenous anaesthetic.

Pharm. J., 1972, 209, (1 July), 10-11.

- 4 - NORTH N., MUHLMANN - WEILL M., FRANCKHAUSER D.
Présentation et application d'un test rapide et simple à l'étude
du réveil après anesthésie au CT 1341.
Cahiers d'Anesth., 1973, 21, (6), 737-748.
- 5 - PAN S.Y., GARDOCKI J.F., HUTCHEON D.E., RUDEL H.W.,
KODET M.J., LAUBACH G.D.
General anaesthetic and other pharmacological
properties of a soluble steroid, 21 hydroxy-pregnane dione sodium succinate
Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 1955, 115, 432
- 6 - PAOLO NOVELLI G.
Influence de la fonction hépatique sur les effets d'alfatésine et du thiopentone.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 7 - PATSCHKE D., BRUCKNER J.B., REINECKE A.,
SCHMICKE P., TARNOW J., EBERLEIN H.J.
Influence of the steroid anesthetic agent CT 1341 on
hemodynamics in dogs.
Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 125-126, F. 14/170.
- 8 - PATSCHKE D., BRUCKNER J.B., REINECKE A., SCHMICKE P.,
TARNOW J., EBERLEIN H.J.
Experimentelle Untersuchungen der Kreislaufwirkungen von
CT 1341, einem neuen Steroidanaestheticum.
Der Anaesthesist. 1972, 21, (8), 338-343.
- 9 - PICKERODT V., Mc DOWALL D.G., CORONEOS N.J., KEANEY N.P.
Effect of Althesin on carotid blood flow and intracranial pressure
in the anaesthetized baboon : a preliminary communication.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 58-60.
- 10 - POLU J.M., LAXENAIRE M.C., BAUER J.M.
Effets hémodynamiques cardiopulmonaires de l'alfatésine à dose
d'induction chez l'insuffisant respiratoire chronique en poussée de décompensation.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 11 - PRYS-ROBERTS C., FOEX P., BIRO G.P.
Cardiovascular responses of hypertensive patients to induction
of anaesthesia with Althesin.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 80-84.

- 92 - QUILLET J.C.
Note sur l'Alfatésine en association.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 599-604.
- 93 - RAFAL S., AMMON J.P., BUNODIERE M., DELIGNE P.
Essais d'anesthésie avec le CT 1341 (Alfatésine) en bronchoscopie chez l'adulte.
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 573-576.
- 94 - RAFAL S., BUNODIERE M., DELIGNE P.
Malte Symposium Alfatésine 15 février 1974.
- 95 - RAFAL S., BUNODIERE M., SICARD J.F., DELIGNE P.
Utilisation de l'alfatésine chez l'insuffisant rénal
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 96 - RAFAL S., BUNODIERE M., DELIGNE P.
Effets cardiovasculaires de l'Alfatésine.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 97 - RAMSAY M.A.E., SAVEGE T.P., SIMPSON B.R.J., GOODWIN R.
Sédation contrôlée avec alfatésine.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 98 - RIFAT K., STAINER M., GEMPERLE M., SZAPPANYOS G.
L'Althesin utilisé comme agent anesthésique d'induction
(rapport préliminaire).
Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 529-534.
- 99 - SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R.,
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
1958, 18, 253.
- 00 - SAVEGE T.M., COULTAS R.J., WALTON B., HOWELL M.E.O.,
SCOTT D.F., et coll.
Some effects of CT 1341 in man.
British J. Anaesth., 1971, 43, 720.
- 01 - SAVEGE T.M., FOLEY E.I., COULTAS R.J., WALTON B.,
STRUNIN L., SIMPSON B.R. et coll.
CT 1341 : some effects in man.
Anaesthesia, 1971, 26, (4), 402-413.

- 102 - SAVEGE T.M., FOLEY E.I., ROSS L., MAXWELL M.P.
A comparison of the cardiorespiratory effects during induction of anesthesia of Althesin with thiopentone and methohexitone.
Postgrad Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 66-72.
- 103 - SAVEGE T.M., FOLEY E.I., SIMPSON B.R.
Some cardiorespiratory effects of cremohor EL in man.
British. J. Anaesth. 1973, 45, (5), 515-517.
- 104 - SAVEGE T.M., FOLEY E.I., ROSS L., MAXWELL M.P., SIMPSON B.R.
A comparison of the cardiorespiratory effects during induction of anesthesia of Althesin with thiopentone, methohexitone and propanidid.
Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 123-124. F. 14/166.
- 105 - SELYE H.
Anesthetic effects of steroid hormones
Proceedings of the society of Experimental Biology and Medicine
1941, 46, 116.
- 106 - SELYE H.
Studies concerning the anesthetic action of steroid hormones
J. Pharm. Exp. Ther. (1941), 73, 127.
- 107 - SELYE H.
Current researches in Anaesthesia and analgesia (1942), 21, (1), 41.
- 108 - SHEN N.H., ELLIOTT W.H., DOISY E.A. Jr et DOISY E.A.
Journal of Biological Chemistry
1954, 208, 133.
- 109 - STRUNIN L., STRUNIN J.M., KNIGHTS K. and WARD M.E.
London U.K. Abstracts.
- 110 - SUTTON J.A.
A brief history of steroid anaesthesia before Althesin (CT 1341).
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 9-13.
- 111 - SWERDLOW M., CHAKRABORTY S.K., ZAHANGIR M.A.H.M.
A trial of CT 1341.
British J. Anaesth., 1971, 43, 1075-1080.
- 112 - SWERDLOW M.
Studies with Althesin - A new steroid anaesthetic.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 105-108.

- 3 - TAYLOR N., SHEARER W.M.
Brit. J. of Anaesthesia, 1956, 28, 67
- 4 - TCHAOUSSOF Jean
Etude du propanidid administré par voie veineuse à débit constant
en anesthésie générale de longue durée.
Thèse pour le Doctorat en Médecine - AMIENS - 1973.
- 5 - THORNTON J.A., ALDERSON J.D., ARMSTRONG J., ATRINTON R.G.
Alfatésine en perfusion au cours des cathétérismes cardiaques
et des interventions stomatologiques chez l'enfant.
Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.
- 6 - TOMLIN P.J.
The respiratory effects of Althesin.
Postgrad. Med. J. 1972, 48, Suppl. 2, 85-89.
- 7 - TURNER J.M., CORONEOS N.J., GIBSON R.M., POWELL D.,
NESS M.A., Mc DOWALL D.G.
The effects of Althesin on intracranial pressure in man.
British J. Anaesth., 1973, 45, (2), 168-172.
- 8 - UNGERER M.J., ERASMUS F.R., MULLER F.O.
Evaluation of Althesin (CT 1341) as an intravenous induction agent.
South African Med. J., 1973, (may), 783-786.

B I B L I O G R A P H I E C O M P L E M E N T A I R E

135 références

Althesin : a new intravenous steroid anaesthetic.

Drug and Ther. Bull., 1973, II, 51-52.

ANDREW D.S., CHOW A.E., COPLANS M.P., GREEN R.A.

Althesin for dental anaesthesia in children. A comparison
with methohexitone sodium.

J. of Dentistry, 1973, I, (5), 235-240.

D'ANTUONI - COLONNA D'ISTRIA J., CAMBARELLI F. et J., JACQUENOUD P.

Bronchospasme par allergie à la succinylcholine au cours d'une
anesthésie à l'alfatésine.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

APPELGREEN L.E.,

Acta Physiologica Scandinavia Supplementum

1967, 301, 1.

ATKINSON R.M., DAVIS B., PRATT M.A., SHARPE H.M., TOMICH E.G.

The Journal of Medicinal Chemistry.

1965, 8, 426.

AUSTIN T.R., ANDERSON J., RICHARDSON J.

Bronchospasm following Althesin anaesthesia.

British Med. J., 1973, 2, (5867), 661.

AVERY A.F., EVANS A., HESTER J.B.

Reactions to Althesin.

British J. Anaesth., 1973, 45, (3), 301-303.

BAIRD W.L.M., BRADFORD E.M.W., CAMPBELL D.,

FORRESTER A.C., MILLER D.C.

CT 1341 : further studies in man.

British J. Anaesth. 1971, 43, 722-723.

BAXTER J.S., EVANS J.M.,

Intramuscular injection in the cat.

J. Small. Anim. Pract., 1973, 14, 297-302.

BELAN A., LE COULS H., MERELLE C., LEROUX A., EVEN A., LESAGE A.

Notre utilisation de l'Alfatésine.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

BENGTTSSON G., ULLBERG S., PERKLEV T.

Acta Endocrinologica (Copenhagen)

1963, 43, 571.

BENNETT D.

Intramuscular injection in the cat.

J. Small. Anim. Pract., 1973, 14, 574-575.

BESSON J.M., CONSEILLER C., HAMANN K.F., MAILLARD M.-C.

Modifications of dosal horn cells activities in the spinal cord
after intraarterial injection of bradykinin.

J. Physiol. (London)

1972, 221, 189-205.

BIMAR J.

Étude neurophysiologique du CT 1341

Rapport d'expertise 7 nov. 1971.

BLACK M., BILLING B.H., HEIRWECK K.P.

Determination of bilirubin UDP glucuronyl transferase activity
in need biopsy specimens of human liver.

Clin. Chim. Acta, 1970, 29, 27.

BOX P.G., ELLIS K.R.

Use of CT 1341 anaesthetic ('Saffan') in monkeys.

Laboratory Anim. , 1973, 7, 161-170.

CADWALLADER J.A., ANDERSON I.L.

Preliminary investigation of Althesin.

British J. Anaesth., 1972, 44, 1333.

CAHIER S., LALLEMAND J., CORDONIS M.C.

Utilisation de l'alfatésine en chirurgie O.R.L. et cervico-faciale.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

du CAILLAR J.

The effects in man of infusions of Althesin with
particular regard to the cardiovascular effects.

Postgrad Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 72-71.

du CAILLAR J., NALZAC P., KIENLEN J.

Effets hémodynamiques comparés d'une solution de Crémophor à 20 %

et de deux anesthésiques intraveineux ayant pour solvant du Crémophor (CT 1341 et
Propanidide). Ann. Anesth. Franç. 1972, 13, (3), 481-485.

CAMPAN L., LAZORTHES Y., BAUVIN M.J.,

Effets de l'alfatésine sur la pression intra-crânienne du chien.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

CAMPBELL D.

Steroid anaesthesia : and appraisal of Althesin (CT 1341).

Der Anaesthesist, 1972, 21, 336-337.

CAMPBELL D.

Althesin : a new intravenous steroid anaesthetic agent.

Med. Proceed., 1973, 19, (jan.), 12-19.

CARSON I.W.

Group trial of Althesin as an intravenous anaesthetic.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 108-110.

CARSON I.W., ALEXANDER J.P., HEWITT J.C., DUNDEE J.W.

Clinical studies of induction agents. Venous sequelae following the use of the steroid anaesthetic agent : Althesin.

British J. Anaesth., 1972, 44, 1311-1313.

CARSON I.W., CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W.

Interaction of suxamethonium with intravenous induction agents.

British J. Pharm., 1973, 47, (3), 679.

CHILD K.J., DAVIS B., DODDS M.G., TWISSELL D.J.

Anaesthetic, cardiovascular and respiratory effects of a new steroidal agent CT 1341 : a comparison with other intravenous anaesthetic drugs in the unrestrained cat.

British J. Pharmac., 1972, 46, 189-200.

CLARKE R.S.J., MONTGOMERY S.J., BOVILL J.G., DUNDEE J.W.

A comparison of CT 1341 with methohexitone.

Anaesthesia, 1971, 26, (4), 512-513.

CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W., CARSON I.W., ARORA M.V., Mc CAUGHEY W.

Clinical studies of induction agents : Althesin with various premedicants.

British J. Anaesth., 1972, 44, (8), 845-848.

CLARK R.M.

Reaction to pancuronium ?

British J. of Anaesth., 1973, 45, 997.

CLARK R.M., ELLIS F.R., AUSTIN T.R., ANDERSON J.,
RICHARDSON J.

Bronchospasm after Althesin anaesthesia.

British Med. J.;, 1973, 3, (5874), 291.

CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W., CARSON I.W.

A new steroid anaesthetic - Althesin.

Proc. Royal Soc. Med., 1973, 66, (oct.), 1027-1030.

COHEN R.S., CREIGHTON R.E., NISBET H.I.A.

Mc DONALD P., STEWARD D.J.

The effects of Althesin on cerebral blood flow and intracranial pressure.

Canad. Anaesth. Soc. J., 1973, 20, (6), 754-756.

COHEN R.S., NISBET H.I.A., CREIGHTON R.E., STEWARD D.J.,

Mc DONALD P.

The effects of hypoxaemia on cerebral blood flow and cerebrospinal
fluid pressure in dogs anaesthetized with Althesin, pentobarbitone
and methoxyflurane.

Canad. Anaesth. Soc. J., 1973, 20, (6), 757-762.

CONFERENCE at ROYAL SOCIETY OF ANAESTHESIA

General Report : Steroid Anaesthesia.

Postgrad. Med. J., 1972, 9, 139.

CONSTANTIN B., VERDIERE E., MENES H., DERET C.

AILLOT J.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

CONVERT A.

Contribution à l'étude d'un nouveau narcotique intraveineux de
la série des stéroïdes, le CT 1341.

Thèse pour le Doctorat en Médecine, Lyon 1973.

COOPER J.

Althesin in out-patient psychiatric practice.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 115-116.

COOPER J.E., FRANK L.

Use of the steroid anaesthetic CT 1341 in birds.

Veterinary Rec., 1973, (May 5), 474-479.

COPPI G., BONARDI G., CASADIO S.

Antidiuretic effects of cremophor EL in rats.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 19, (4), 721-723.

CUNDY J.M.

The anti-dysrhythmic effect of Althesin.

Anaesthesia, 1973, 28, 544-545.

DELORME H.

Etude neuro-physiologique d'un nouvel agent anesthésique stéroïde : le CT 1341.

Thèse pour le Doctorat en Médecine - Marseille 1973.

DODDS M.G., TWISSELL D.J.

Effects of Althesin (CT 1341) on circulatory responses to adrenaline and on halothane - adrenaline cardiac dysrhythmias in the cat.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 17-24.

DODDS M.G., TWISSELL D.J.

CT 1341 and thiopentone compared in feline anaesthesia by an intermittent injection technique

J. Small. Anim. Pract., 1973, 14, 487-492.

DOENICKE A., KRUMEY I., KUGLER J., KLEMPA J.

Experimental studies of the breakdown of EPONTOL® :

Determination of Propanidid in human serum

British J. Anaesth. 1968, 40, 415-429.

DOENICKE A., KUGLER J., LAUB M.

Récupération et aptitude à la rue après anesthésie

Evaluation au moyen de l'E.E.G. et du psychodiagnostic.

Canad. Anaesth. Soc. J., 1964, 14, 567-583.

DOUCIERE A.

Premières évaluations cliniques d'un nouvel agent anesthésique stéroïde : le CT 1341.

Thèse pour le Doctorat en Médecine - Marseille 1972.

DUNDEE J.W., CLARKE R.S.J.

Adverse reactions to intravenous anaesthetics.

British J. Anaesth., 1973, 45, (3), 304.

DUNDEE J.W., ASSEM E.S.K., GASTON J.M., KEILTY S.R.,

SUTTON J.A., CLARKE R.S.J. et coll.

Sensitivity to intravenous anaesthetics : a report of three cases.

British Med. J., 1974, I, (5897), 63-65.

DUNDEE J.W., CARSON I.W., CLARKE S.J.

A comparison of Althesin (CT 1341) with methohexitone and propanidid as induction agents.

Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 124, F. 14/147.

DUVAL G.

Contribution à l'étude clinique d'un nouvel agent anesthésique stéroïdien, le CT 1341 : Intérêt de son utilisation dans les hauts risques anesthésiques. A propos de 80 cas.

Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris 1973.

EDMONDS M.J.

CT 1341 and cat anaesthesia.

Veterinary Record, 1973, 92, (March 3), 243.

EDMONDS M.J.

CT 1341 and feline anaesthesia.

Veterinary Record, 1973, 92, (April 21), 435-436.

EMPERAIRE N., BIMAR J.

Etude neurophysiologique du CT 1341.

Méditerranée Méd., 1973, I, (3), 237-262.

EVANS J.M., ASPINALL K.W., HENDY P.G.

Clinical evaluation in cats of a new anaesthetic : CT 1341

J. Small. Anim. Pract., 1972, 13, 479-486.

EVANS J.M., AUSTIN A.R.

Use of CT 1341.

Veterinary Record, 1972, (30 TH dec.).

EVANS J.M.

CT 1341 and feline anaesthesia.

Veterinary Record, 1973, 92, (April 7), 381.

FAULCONER A., BICKFORD R.G.

Electroencephalography in Anaesthesiology - p 16

1960. ~~SPRINGFIELD~~ ILLINOIS : THOMAS

FOEX P., PRYS - ROBERTS C.

Pulmonary haemodynamics and myocardial effects of Althesin (CT 1341) in the goat.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 24-31.

FORRESTER A.C.

Advances in anaesthesia.

Practitioner, 1971, 207 (1240), 533-542.

FRENCH J.D., VERZEANO M., MAGOUN H.W.

A neural basis of the anaesthetic state.

A.M.A. Arch. Neurol. Psychiatr. 1953, 69, 519-529.

GAZEAU M.F., DIXNEUF B., SOURON R., NICOLAS F.

Utilisation d'alfatésine en neuroradiologie.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

GEDDES I.C., DUBOIS M.

Etude comparative du réveil après anesthésie au CT 1341

(Althesin) et au penthiobarbital.

Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 541-544.

GEDDES I.C., DUBOIS M.

Utilisation du CT 1341 (Althesin) en Grande-Bretagne.

Résultats d'un sondage et expérience personnelle.

Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 545-548.

GERTNER J.N.M.

A propos de l'anesthésie destinée à la laryngoscopie en suspension.

Comparaison du CT 1341 et du Gamma OH.

Thèse pour le Doctorat en Médecine. Paris 1973.

GILBERT H.G., WOOLLETT E.A., CHILD K.J.

Reproduction in rabbits given Althesin.

J. Reprod. Fert., 1973, 34, 519-522.

GORDH T.

The effect of Althesin on the heart in situ in the cat.

Postgrad Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 31-32.

GREGORY P.A.

CT 1341 and feline anaesthesia.

The veterinary Record, 1973, 92, (13), 350.

~
GUILMET C.

L'anesthésie et la réanimation dans les cirrhoses.

Med. Chir. Dig., 1973, 2, (4), 191-198.

HALL L.W.

The anaesthesia and euthanasia of neonatal and juvenile dogs and cats.

Veterinary Record, 1972, 90, (March II), 303-306.

HALL L.W.

Althesin in the larger animal.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 55-58.

HALL G.M., WHITMAN J.G., MORGAN M.

Some respiratory effects of Althesin.

British J. Anaesth., 1973, 45, 629-632.

HANNINGTON-KIFF J.G.

Comparative recovery rates following induction of anaesthesia with Althesin and methohexitone.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 116-119.

HARRISON S.G.C., SELICK B.A.

Cardiovascular effects of Althesin in patients with cardiac pathology.

British J. Anaesth., 1972, 44, 1205-1207.

HARRISON G.G.

Althesin and malignant hyperpyrexia.

British J. Anaesth., 1973, 45, 1019-1021.

HEALY T.E.J.

Bronchospasm following Althesin induction.

Lancet, 1973, 2, (7835), 975.

HEINONEN J., ORKO R., LOUHIJA A.

Anaesthesia for cardioversion : a comparison of Althesin and thiopentone.

British J. Anaesth., 1973, 45, (Janv.), 49-54.

HEMPELMANN G., HELMS U., WALDHAUSEN E., DALICHAU H.,

WALTER P., PIEPENBROCK S.

Erfahrungen mit dem neuen Steroid-Anaestheticum CT 1341.

Der Anaesthesist., 1973, 22, 142-146.

HESLOP M.J., CROWTHER A.N.

Bronchospasm following Althesin anaesthesia.

British Med. J., 1973, 2, (5869), 775.

HESTER J.B.

Reaction to Althesin.

British J. Anaesth., 1973, 45, (3), 303.

HOHMANN G.

Analysen von Kreislauf und Atmung bei der

Einleitung von Narkosen mit Hydroxydione.

Anaesthesist., 1958, 7, 28.

HOPKINS S.J.

New anaesthetics.

Nursing Mirror, 1973, (16 féb.) 34-35.

HORTON J.N.

Adverse reaction to Althesin.

Anaesthesia, 1973, 28, (march), 182-183.

HOWLAND W.S., BOYAN C.P., KUOCHEN WANG

The use of a steroid (VIADRIL^o) as an anaesthetic agent.

Anesthesiology, 1956, 17, 1.

HUNTER A.R.

Advances in anesthesia.

Practitioner, 1973, 211, (1264), 476-482.

IWATSUKI N.

The effect of CT 1341, a new steroid anaesthetic on the isolated heart muscle.

Tohoku J. Exp. Med., 1973, 109, 69-75.

IWATSUKI N.

The effect of thiamylal and propanidid on the isolated heart muscle in comparison with CT 1341.

Tohoku J. Exp. Med. 1973, 110, 33-40.

JACKSON D.M.

Althesin in Africa.

Anaesthesia, 1973, 28, 688-695.

JADOUL D.

Etude d'une nouvelle technique d'anesthésie générale par le CT 1341 pour angiographie cérébrale.

Thèse pour le Doctorat en Médecine, Montpellier 1973.

JEDEIKIN R.J., KAYES E.

Clinical studies with Althesin (CT 1341) in minor operative procedures.

S.A. Med. J., 1973, 47, (jan.), 129-132.

JONES B.C.

The protein binding of alphaxalone.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 47-51.

JONES J., PAYNE J.P., PERRY I.R.

Some clinical pharmacological effects of Althesin (CT 1341).

British J. Pharmac., 1972, 46, (3), 553-554.

KAVAN E.M., JULIEN R.M., KUNIS D.M.

Neurophysiological effects of Foran and Althesin (CT 1341).

Proc. West. Pharmacol. Soc., 1973, 16, 78-81.

KEANEY N.P., MAC DOWALL D.G., TURNER J.M., LANE J.R.,
PICKERODT W.V., CORONEOS J.N.

The time course of cerebral circulatory and metabolic changes
with Althesin.

British J. Anaesth., 1973, 45, (1), 117-118.

LARENG L., BOISSON L., BERTRAND J.C., LECLERC A., MILLARA A., MOLY E.

L'utilisation de l'alfatésine en chirurgie générale.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

LUZZANI A., MONASTA G., GRAZIANI G., ISCHIA S.

Un nuovo anestetico steroideo, Io Althesin

Anesthesia e Rianimazione, (1974) Aprile

LYONS S.M., CLARKE R.S.J.

A comparison of different drugs for anesthesia in cardiac
surgical patients.

British J. Anaesth., 1972, 44 (june), 575-583.

MAJER J.R.

Assay of steroidal drugs in biological fluids by the integrated
ion current technique.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 44-47.

MARSHALL W.S.

The use of CT 1341.

Veterinary Record, 1972, 91, (24), 613.

MARSILI M., LORENZI P., PIGRRACIOLI E.

Metabolizzazione epatica dell' Althesin

Acta Anaesth. Ital. (To be published).

MASSEY G.M.

Anaesthesia in the dog and cat.

Austr. Veter. J., 1973, 49, (April), 207-210.

MASSON J.

Premières observations sur un nouvel anesthésique intraveineux, le CT 1341.

Thèse pour le Doctorat en Médecine - Strasbourg, 1971.

MAYER H.D., CAVE H.G., BURSTEIN C.L.

Clinical Experience with hydroxydione sodium (VIADRIL°)

a new intraveinuous anaesthetic.

N.Y. Sr. J. Med. 1956, 56, 3494.

MEHTA S.

Anaphylactic reaction to Althesin.

Anaesthesia, 1973, 28, (Nov.), 669-672.

MEILLAUD J., LEWKOWITZ G., CHASSERAN T.

Contribution à l'étude d'un nouvel anaesthésique non barbiturique en O.R.L.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

MILLER D.C., BRADFORD E.M.W., CAMPBELL D.

Haemodynamic effects of Althesin in poor -risk patients.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 133-137.

MILLER J.S.

Bronchospasm following Althesin induction.

Lancet, 1973, 2, (7837), 1093.

MORGAN M., WHITMAN J.G., PAGE P.

Influence of subnarcotic doses of Althesin (CT 1341) on pain induced by two types of pain stimulus.

British. J. Anaesth., 1973, 45, (5), 481-485.

NOTCUTT W.G.

Adverse reaction to Althesin.

Anesthesia, 1973, 28, 673-674.

OTTENI J.Cl.

Passage transplacentaire des drogues anesthésiques.

Cahiers d'Anesth., 1973, 21, (3), 337-353.

PETITDIDIER M., JADOUL D., du CAILLAR J.

Utilisation du CT 1341 au cours de l'artériographie cérébrale.

Ann. Anesth. Franç., 1973, 14, (6), 557-564.

DI PIAZZA D., MERIGHI A.

Premiers résultats obtenus avec le CT 1341 en anesthésiologie.

Malte Symposium Alfatésine - 15 fév. 1974.

PICKERODT V.W.A., Mc DOWALL D.G., CORONEOS N.J.,

KEANEY N.P.

Effect of Althesin on cerebral perfusion, cerebral metabolism in intracranial pressure in the anesthetized baboon.

British J. of Anaesth., 1972, 44, (8), 751-757.

RAFAL S.

Contribution à l'étude du CT 1341 en anesthésiologie.

Thèse pour le Doctorat en Médecine - Paris 1972.

- RAWSTRON R.E., Mc NEILL L.D.M., SCOTT R.M.
CT 1341, a new stéroid anaesthetic induction agent.
Aust. N.S. J. Surg., 1972, 42, (2), 206-212.
- SAVEGE T.M., BLOGG C.E., FOLEY E.I., ROSS L.,
LANG M., SIMPSON B.R.
The cardiorespiratory effects of Althesin and Ketamine.
Anaesthesia, 1973, 28, 391-399.
- SCHOONEES J.A., KOK O.V.S.
Althesin (CT 1341) - a new intravenous anaesthetic agent.
South Africa Med. J., 1973, 43, (6 janv.), 10-14
- SCOTT D.F., VIRDEN S.
Comparison of the effect of Althesin with other induction agents
on electro-encephalographic patterns.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 93-96.
- Steroid anaesthesia
Lancet, 1972, I, (7756), 888-889.
- SHISHMANOVA J., HOWELLS T.H.
Narcotic depression of uterine contractions : the effects of
various narcotic agents on the contractility behaviour of
isolated human muscle at term.
British. J. Anaesth., 1973, 45, (I), 116-117.
- Steroid anaesthesia.
Proc. Conf. Royal. Coll. of Phys. Londres Janv. 10/XI/72
Postgrad. Med. J., 1972, 48, (Suppl. 2).
- STEWART D.J.
The effects of CT 1341 on cerebral blood flow and intracranial
pressure.
Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 124-125, F. 14/168.
- STOCK J.E.
Advance in small animal anaesthesia, 1972
Veterinary Record, 1973, (April 7), 351-354.
- SWERDLOW M.
Althesin - a new intravenous anaesthetic.
Canadian Anaesth. Soc. J., 1973, 20, (2), 186-191.
- TAKAHASHI T.
Waveband analysis of E.E.G. patterns during anaesthesia produces by Althesin.
Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 96-103.

TAKAHASHI T., OGAWA H., NAMIKI A., DOHI S.

Studies on new anesthetic CT 1341 (Althesin Glaxo).

Japan J. Pharmacol., 1972, 22, (97), 69.

TAKAHASHI T. et coll.

CT 1341 (Althesin Glaxo).

Japanese J. Anesthesiol., 1972, 21, (12), 1232-1239.

TAKAHASHI T., TAKASAKI M., NAMIKI A., DOHI S.,

Effects of Althesin on cerebrospinal fluid pressure.

British J. Anaesth., 1973, 45, (2), 179-184.

TAKAHASHI T., OGAWA H., TAKASAKI M., NAMIKI A., DOHI S.

Cardiopulmonary effects of CT 1341 (Althesin Glaxo) and its effects on the E.E.G.

Excerpta Med. Int. Congress Series, (261), 126-F. 14/171.

TAMMISTO T., TAKKI S., TIGERSTEDT I., KAUSTE A.

A comparison of Althesin and thiopentone in induction of anesthesia.

British J. Anaesth., 1973, 45, (jan.) 100-107.

TOYOOKA H., WAKUSHIMA Y., MATSUDA I., YANAGIDA H.,

YAMAMURA H.

Clinical observations on a new steroid intravenous anaesthetic : CT 1341.

Japan J. Anaesthetics, 1972, 21, (11), 1141.

UPPINGTON J.

Epileptiform convulsion with Althesin.

Anaesthesia, 1973, 28, 546-550.

WARREN J.B.

Althesin in the dental chair.

Postgrad. Med. J., 1972, 48, Suppl. 2, 130-132.

S O M M A I R E

TITRE

Pages

<u>INTRODUCTION</u>	1
I - <u>HISTORIQUE</u>	1
II - <u>BUTS</u>	4
1 - <u>Caractéristiques générales du CT 1341</u>	4
2 - <u>Objectifs</u>	5
<u>PHARMACOLOGIE DU CT 1341</u>	6
I - <u>PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES</u>	6
II - <u>PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</u>	8
A - <u>Absorption cinétique</u>	8
1 - <u>Etudes expérimentales</u>	8
2 - <u>Données quantitatives</u>	10
B - <u>Métabolisme - Excrétion</u>	10
1 - <u>Etude du métabolisme du CT 1341</u>	10
2 - <u>Excrétion</u>	12
a - <u>chez le rat</u>	12
b - <u>chez l'homme</u>	12
3 - <u>Au total</u>	13
C - <u>Effets sur les principaux appareils</u>	13
1 - <u>Système nerveux central</u>	13
a - <u>étude clinique de la narcose obtenue</u>	13
<u>A l'induction</u>	13
<u>Narcose obtenue</u>	14
<u>Réveil</u>	15

b - <u>étude électroencéphalographique</u>	16
<u>Modifications E.E.G. enregistrées</u>	17
<u>Etude neurophysiologique</u>	18
c - <u>effets du CT 1341 sur la pression intra-crânienne</u>	19
d - <u>système nerveux végétatif</u>	20
2 - <u>Effets respiratoires</u>	20
a - <u>effets dépresseurs respiratoires</u>	22
b - <u>hoquet</u>	24
c - <u>réflectivité glottique</u>	25
d - <u>compliance pulmonaire</u>	25
e - <u>laryngospasme - bronchospasme</u>	26
3 - <u>Effets cardiovasculaires</u>	26
a - <u>pression artérielle</u>	27
b - <u>hémodynamique</u>	29
c - <u>fréquence cardiaque</u>	31
d - <u>E.C.G.</u>	31
4 - <u>Effets sur le tube digestif</u>	32
5 - <u>Effets hépatiques</u>	32
6 - <u>Effets métaboliques</u>	32
7 - <u>Effets rénaux</u>	33
8 - <u>Effets sur la fonction endocrine</u>	33
9 - <u>Effets cutanés et locaux</u>	33
a - <u>cutanés</u>	33
b - <u>au niveau du point d'injection</u>	33
10 - <u>Effets oculaires</u>	34
a - <u>réflexes</u>	34
b - <u>pression intraoculaire</u>	34
11 - <u>Effets utérins - Passage transplacentaire - Effets tératogène</u>	35
a - <u>action sur l'utérus</u>	35
b - <u>passage transplacentaire</u>	35
c - <u>pouvoir tératogène</u>	36

	Pages
III - <u>ASSOCIATION - SYNERGIE - COMPATIBILITE</u>	36
A - <u>Prémédication</u>	36
B - <u>Associations</u>	36
IV - <u>TOXICITE</u>	37
A - <u>Aiguë</u>	37
B - <u>Subaiguë</u>	37
C - <u>Effet cumulatif</u>	37
<u>PHARMACOLOGIE DES PRODUITS ADJUVANTS UTILISES</u>	38
I - <u>CURARES</u>	38
A - <u>Triiodure de Gallamine</u>	38
B - <u>Diallylnortoxiférine</u>	38
II - <u>PROTOXYDE D'AZOTE</u>	39
<u>MATERIELS ET METHODES</u>	42
I - <u>BUTS</u>	42
II - <u>MOYENS</u>	43
A - <u>Appareils (Choix du Perfuseur)</u>	43
Trois ne sont pas utilisables	43
Description du perfuseur utilisé	44
B - <u>Perfusion vectrice</u>	44
C - <u>Canule veineuse à double lumière</u>	45
1 - <u>Description</u>	45
2 - <u>Raccordement de la canule</u>	46
III - <u>PROTOCOLE D'ADMINISTRATION</u>	46
A - <u>Technique</u>	46
1 - <u>Objectifs</u>	46
a - <u>obtention de la narcose</u>	46
b - <u>obtention de l'analgésie</u>	47
c - <u>intubation</u>	47

	Pages
2 - <u>Conduite pratique de l'anesthésie</u>	47
a - <u>prémédication</u>	47
b - <u>prise de l'abord veineux</u>	47
c - <u>induction</u>	48
d - <u>intubation</u>	48
e - <u>ventilation</u>	48
f - <u>entretien de l'anesthésie</u>	49
g - <u>ultérieurement</u>	49
B - <u>Surveillance</u>	50
1 - <u>Clinique</u>	50
2 - <u>Paraclinique</u>	50
a - <u>électrocardioscopique</u>	50
b - <u>biologique</u>	50
C - <u>Choix des patients</u>	51
IV - <u>DETERMINATION DES DOSES UTILISEES</u>	52
A - <u>Induction</u>	52
B - <u>Dose d'entretien</u>	53
1 - <u>Caractéristiques de la dose recherchée</u>	53
2 - <u>Dose d'entretien initiale</u>	53
<u>RESULTATS</u>	54
I - <u>PERFUSION A DEBIT CONSTANT</u>	54
A - <u>Répartition des 75 sujets</u>	54
B - <u>Facteurs de cette répartition</u>	54
II - <u>EXPRESSION DES RESULTATS</u>	55
A - <u>Echelle de cotation de la narcose obtenue</u>	55
B - <u>Définitions utilisées</u>	55
1 - <u>Temps de perfusion</u>	55
2 - <u>Temps de narcose</u>	55
3 - <u>Dose de perfusion</u>	55
4 - <u>Dose de narcose</u>	55

	Pages
III - <u>TABEAU SYNTHETIQUE DES 75 OBSERVATIONS</u>	56
IV - <u>RESULTATS (DONNEES)</u>	57
A - <u>Par séries</u>	
1 - <u>Série I</u>	57
a - <u>données numériques</u>	57
b - <u>données qualitatives</u>	59
2 - <u>Série II</u>	60
a - <u>données numériques</u>	60
b - <u>données qualitatives</u>	62
3 - <u>Série III</u>	63
a - <u>données numériques</u>	63
b - <u>données qualitatives</u>	65
4 - <u>Série IV</u>	65
a - <u>données numériques</u>	65
b - <u>données qualitatives</u>	67
B - <u>Résultats globaux</u>	67
1 - <u>Sur le plan quantitatif</u>	67
2 - <u>Sur le plan qualitatif</u>	70
a - <u>qualité de narcose</u>	70
b - <u>effets secondaires</u>	70
<u>A l'induction</u>	70
- clonies	
- intubation	
- incidents	
- effets ventilatoires	
- effets cardiovasculaires	
- réflexes pupillaires	
<u>Entretien</u>	74
<u>Réveil</u>	74

	Pages
V - <u>DIAGRAMMES</u>	75
VI - <u>DONNEES PARACLINIQUES DE SURVEILLANCE</u>	76
A - <u>Biologiques classiques</u>	76
1 - <u>Constantes sanguines usuelles</u>	76
2 - <u>Gazométrie</u>	80
B - <u>Dosages des dérivés du CT 1341</u>	86
1 - <u>Urines</u>	
a - <u>prélèvement</u>	86
b - <u>identification</u>	87
c - <u>analyse quantitative</u>	88
2 - <u>Plasmas</u>	95
C - <u>E.E.G.per-anesthésie</u>	96
<u>ETUDE STATISTIQUE</u>	97
I - <u>TESTS DES MOYENNES</u>	97
1 - <u>Influence des associations anesthésiques</u>	
a - <u>temps de réveil</u>	97
b - <u>dose de narcose</u>	97
c - <u>dose de perfusion</u>	98
2 - <u>Pouvoir cumulatif</u>	
a - <u>do - d_{1/2}</u>	98
b - <u>do - d₁</u>	99
c - <u>temps de réveil</u>	99
II - <u>CORRELATIONS</u>	99
1 - <u>Temps de Réveil/Dose de narcose</u>	99
2 - <u>Temps de réveil/Dose de perfusion</u>	99
3 - <u>Temps de réveil/Tems de narcose</u>	100
4 - <u>Temps de narcose/Dose de narcose</u>	100

DISCUSSION

I - <u>PROPRIETES DU CT 1341</u>	101
1 - <u>L'agent anesthésique lui-même</u>	101
a - <u>éléments confirmés</u>	101
b - <u>effets observés</u>	102
2 - <u>Le CT 1341 administré à débit constant</u>	102
3 - <u>Le CT 1341 par rapport aux narcohypnotiques homologues ..</u>	103
II - <u>INCIDENCE DES DIVERSES ASSOCIATIONS</u>	103
1 - <u>Comparaison des séries</u>	103
a - <u>influence de la curarisation</u>	103
b - <u>influence du N20</u>	104
2 - <u>Tolérance du CT 1341</u>	105
3 - <u>Susceptibilité individuelle</u>	105
4 - <u>Pouvoir cumulatif</u>	105
a - <u>données quantitatives</u>	105
b - <u>études E.E.G. dans 5 cas d'anesthésie générale</u> <u>prolongée par CT 1341 administré à débit constant</u>	108
c - <u>conclusion</u>	110
III - <u>ADMINISTRATION A DEBIT CONSTANT</u>	
1 - <u>Intérêt théorique</u>	110
2 - <u>Intérêt pratique</u>	111
<u>ADDENDUM</u>	111
<u>CONCLUSION</u>	112
<u>BIBLIOGRAPHIE PRINCIPALE</u>	114
<u>BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE</u>	126

SOMMAIRE

